BESTIMMUNG DES MINERALSALZGEHALTES AM PERIPHEREN SKELETT (ULNA UND CALCANEUS) BEI SCHILDDRÜSEN - KRANKEN MIT HILFE DER ^{125} J - GAMMASTRAHLEN-ABSORPTIONSMESSUNG.

UNTERSUCHUNGEN ZUR ABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN MINERALSALZWERTE VON VERSCHIEDENEN EINFLUSSGRÖSSEN.

vorgelegt von

Franz Kotz

aus

Memmingen

1978

1979

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
U N I V E R S I T Ä T M Ü N C H E N
(Direktor: Prof. Dr.J. Lissner)

BESTIMMUNG DES MINERALSALZGEHALTES AM PERIPHEREN SKELETT (ULNA UND CALCANEUS) BEI SCHILDDRÜSEN - KRANKEN MIT HILFE DER ^{125}J - GAMMASTRAHLEN-ABSORPTIONSMESSUNG.

UNTERSUCHUNGEN ZUR ABHÄNGIGKEIT DER GEMESSENEN MINERALSALZWERTE VON VERSCHIEDENEN EINFLUSSGRÖSSEN.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität München

vorgelegt von
Franz Kotz
aus
Memmingen
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. F r e y

Mitberichterstatter: Professor Dr. L i s s n e r

Dekan: Professor Dr. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN ELTERN

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	EINLEITUNG	S. 1 - 3
2.	BESCHREIBUNG DER MESSMETHODE	
2.1.	Prinzip der Meßmethode	S. 4 - 6
2.2.	Auswahl der gemessenen Knochen	S. 7
2.3.	Meßanordnung	S. 8 - 10
2.4.	Praktische Ausführung der Messung	
2.4.1.	Anzeichnen der Meßlinie bei Ulna und Calcaneus	S. 11
2.4.2.	Bestimmung der Calcaneusbreite	S. 12
2.4.3.	Durchführung der Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung	S. 13 - 14
2.5.	Auswertung der Meßergebnisse	S. 15 - 18
2.6.	Eichmessungen	S. 18 - 20
2.7.	Methodenkritische Erörterung	S. 21 - 22
3.	AUSWAHL DER UNTERSUCHTEN PERSONEN	S. 23 - 24
3.1.	Zuteilungskriterien für die Hyperthyreose-Gruppe	S. 24
3.2.	Zuteilungskriterien bei Patientinnen mit euthyreotem autonomen Adenom	S. 24
4.	MESSERGEBNISSE	
4.1.1.	Verwendete statistische Tests	S. 25
4.1.2.	Maßnahmen zur Vermeidung von Ergebnisverfälschungen durch Überlagerung mehrerer Einflußgrößen	S. 26
4.2.	Vergleich der BMC-Werte der drei untersuchten Gruppen mit den BMC-Normalwerten	
4.2.1.	Vergleich zwischen den Hyperthyreose-Patientinnen und gesunden Frauen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und Calcaneus-Werte	S. 27 - 31

4.2.2.	Vergleich zwischen den Hyperthyreose-Patienten und gesunden Männern bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und Calcaneus-werte	S. 32 - 36
4.2.3.	Vergleich zwischen den Patientinnen mit euthyreotem autonomen Adenom und gesunden Frauen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte	S. 37 - 42
4.2.4.	Direkter Vergleich der euthyreoten Adenom-patientinnen und der Hyperthyreose-patientinnen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte	S. 43 - 44
4.3.	Untersuchungen zur Beeinflussung der bisherigen Ergebnisse durch die Meno-pause	S. 45
4.3.1.	Vergleich der 45 - 60-jährigen Hyper-thyreose-Patientinnen mit unterschied-lich langer Klimakteriumsdauer im Hinblick auf ihre BMC-Werte	S. 45 - 47
4.3.2.	Vergleich der 45 - 60-jährigen Hyper-thyreose-Patientinnen und euthyreoten Adenom-Patientinnen mit eingetretener Menopause bezüglich der BMC-Werte	S. 48 - 49
4.4.	Abhängigkeit der Ulna- und Calcaneus-BMC-Meßwerte von der Hyperthyreose-dauer	
4.4.1.	unter Verwendung der anamnestisch er-faßten Hyperthyreosedauer	S. 50 - 60
4.4.2.	unter Verwendung der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer	S. 61 - 72
4.5.	Untersuchungen zur Abhängigkeit der BMC-Werte von der Höhe des freien Schilddrüsen-Hormonspiegels (erfaßt als f T_4-Index)	S. 73 - 81

4.6. Untersuchungen zur Abhängigkeit der BMC-werte vom Ausprägungsgrad der klinischen Hyperthyreosezeichen S. 82 - 87

4.7. Untersuchungen zur Frage, ob eine Behandlung der Hyperthyreose das Risiko der Knochenmineralsalzminderung herabsetzt S. 88 - 90

4.8. Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der Alkalischen Phosphatase und der Höhe der BMC-Meßwerte S. 91 - 98

4.9. Nebenergebnisse S. 99 - 100

5. DISKUSSION S. 101 - 124

6. LITERATURVERZEICHNIS S. 125 - 135

1. EINLEITUNG

In einer Festschrift zum 71. Geburtstag Virchow's mit dem Titel " Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen " hatte von Recklinghausen schon 1891 am Beispiel eines 23-jährigen Mädchens auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und den im Titel genannten Knochenerkrankungen hingewiesen. (59) Zahlreiche Untersucher widmeten sich in der Folgezeit der Erforschung von Skelettveränderungen bei Hyperthyreosepatienten.

Towles (72), Robertson (61), Albright (4), Aub (7), Parhon (55), Pugsley (56), Logan (43), Brunner (15), Fraser (24), Krane (39), Sack (65), Adams (1), Jowsey (35), Schneider (67), Bessler (11), Laake (41), Bênichou (10), Meunier (49) und Bianchi (12) untersuchten die Veränderungen im Metabolismus und in der Kinetik von Calcium und Phosphor bei Hyperthyreose - teilweise auch im Tierversuch. Sie fanden nahezu übereinstimmend einen erhöhten Calciumumsatz, einen vergrößerten Pool des schnell austauschbaren Calciums und eine erhöhte Calcium-Ausscheidung mit dem Faeces. Was die Höhe des Calcium- und Phosphatspiegels im Blut anbetrifft, waren die Untersucher aber verschiedener Ansicht. Die einen sahen erhöhte Spiegel, während die anderen keine Veränderung feststellten,

Mit dem Kollagenmetabolismus beschäftigten sich Kivirikko (37) und Laitinen (42). Sie ermittelten eine erhöhte Hydroxyprolinurie und damit einen erhöhten Kollagenumsatz bei zahlreichen Hyperthyreosekranken.

Hunter (33), Askanazy und Rutishauser (6), Martos (45), Nielsen (52), Follis (22) und Meunier (49) untersuchten u.a. die Knochen von verstorbenen Hyperthyreose-Patienten histologisch. In der wohl umfangreichsten Arbeit auf diesem Gebiet sah Follis (22) bei allen untersuchten

Hyperthyreose-Patienten eine fibrosierende Osteitis mit sägezahnartiger Trabekelzerstörung. Einige Patienten hatten zusätzlich noch eine Osteomalazie oder eine Osteoporose.

Mit der histologischen Aufarbeitung von Beckenkammbiopsien Hyperthyreosekranker wies eine Arbeitsgruppe um Dambacher , Vitalli, Scriba, Bottermann und Schwarz (20) aufgrund der erhöhten Osteoblasten- und Osteoklastenzahl bei ausgeglichener bzw. negativer Knochenbilanz einen erhöhten Knochenumsatz nach.

Außerdem fertigten zahlreiche Untersucher zur Erfassung von Skelettveränderungen bei Hyperthyreosekranken Röntgenbilder an. Beispielsweise seien hier Kummer (40), Bartels (8), Golden und Abbott (26), Williams und Morgan (76), Mansbacker (44), Zweymüller und Jesserer (77), Meema (46), Brunner (15), Nielsen (52) und Laake (41) genannt. Die erzielten Ergebnisse fielen unterschiedlich aus, was sowohl durch die Subjektivität der Bildbeurteilung als auch durch die Tatsache erklärbar ist, daß aufgrund der relativ geringen Empfindlichkeit der Röntgentechnik nur Mineralsalzminderungen um mehr als 30 % zuverlässig diagnostizierbar sind (30).

Erst die Densitometrie mit Gamma-Strahlen bot die Möglichkeit einer objektiven, quantitativen und hinreichend empfindlichen Bestimmung des Mineralsalzgehaltes im Knochen. Hervorzuheben ist, daß diese Methode den Patienten nur wenig belastet und außerdem zu Verlaufskontrollen geeignet ist.

Da mit dieser Methode auf dem Gebiet der Knochenveränderungen bei Hyperthyreose bisher kaum gearbeitet wurde (Fraser (24), Montz (50), Schneider (67), Breuel (14), Grehn (27) und Vattimo (75))und die erzielten Ergebnisse nicht unwidersprochen blieben (Koutras (38),

Ikkos (34)) soll die vorliegende Arbeit zur weiteren Klärung beitragen.

Zu diesem Zweck wurde an einem umfangreichen Kollektiv von Hyperthyreosekranken und euthyreoten Adenom-Patienten mit Hilfe der quantitativen J^{125}-Absorptionsmessung die Knochenmineralsalzdichte an Ulna und Calcaneus als Hydroxylapatitgleichwert bestimmt. Die Ergebnisse dieser Messung wurden dann mit alters- und geschlechtsentsprechenden Normalwerten verglichen.

Außerdem wurde untersucht, ob der Knochenmineralsalzgehalt von Dauer und Schwere der Hyperthyreose abhängt und ob er durch eine Vorbehandlung der Hyperthyreose beeinflußt wird.

Auch die Höhe der alkalischen Phosphatase im Serum wurde beobachtet, um einen Zusammenhang mit der Hyperthyreose und der Höhe des Mineralsalzgehaltes beurteilen zu können.

In einer Nebenuntersuchung wurde geprüft, ob die Mineralsalzwerte von Ulna und Calcaneus miteinander korrelieren.

2. Beschreibung der Meßmethode

2.1. Prinzip der Meßmethode

Die quantitative Bestimmung des Knochenmineralsalzgehaltes mit Hilfe der Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung basiert auf der Schwächung dieser Strahlung beim Durchtritt durch Knochengewebe in Abhängigkeit von der Mineralsalzdichte und von geometrischen Verhältnissen.
Vom Ausmaß der Strahlenabsorption durch einen Knochen kann so unter Verwendung eines Referenzsystems auf den Mineralsazgehalt dieses Knochens geschlossen werden.
Kompliziert wird diese Messung in vivo durch die Tatsache, daß dabei auch Weichteilgewebe durchstrahlt wird, das ebenfalls Gamma-Strahlung absorbiert.
Die Schwächungsverhältnisse von Gamma-Strahlung beim Durchtritt durch eine Extremität sind nach Rassow in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

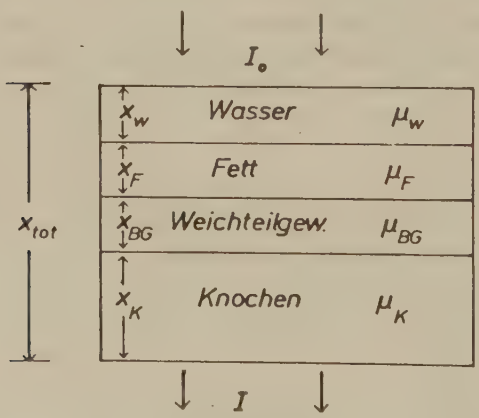

Abb. 1 : Schematische Darstellung der bei der Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung durchstrahlten Schichten samt deren Schichtdicken x_i und den jeweils schichtabhängigen Schwächungskoeffizienten μ_i.

Die Abschwächung der Strahlungsintensität I_o vor Durchstrahlung auf die Strahlungsintensität I nach Durchstrahlung des gesamten Gewebsstückes erfolgt nach der Exponentialfunktion:

$$I = I_o - x_W \mu_W - x_F \mu_F - x_{BG} \mu_{BG} - x_K \mu_K$$

Darin bedeuten:

I_o = Intensität der Strahlung vor Durchstrahlung des Gewebes

I = Intensität der Strahlung nach Durchstahlung des Gewebes

x_W	Strecke der Durchstrahlung in	Wasser
x_F		Fett
x_{BG}		Bindegewebe
x_K		Knochen
μ_W	Linearer Schwächungskoeffizient von	Wasser
μ_F		Fett
μ_{BG}		Bindegewebe
μ_K		Knochen

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Einenergiemethode nach Cameron und Sorensen (16) besteht die Schwierigkeit, daß man nur eine Größe aus dieser Exponentialfunktion mit Hilfe der Messung bestimmen kann. Die Problematik wird aber dadurch vereinfacht, daß - wie Rassow beschreibt (57)- die Schwächungskoeffizienten von Wasser, Fett und Weichteilgewebe nahezu gleich groß sind.
Schafft man außerdem nach Keane , Spiegler und Davis (36) bei allen Messungen konstante Weichteildicke, indem man die Meßobjekte in ein Wasserbecken bestimmten Durchmessers eintaucht, so kann man auch mit der Einisotopenmethode die Schwächung der Strahlung durch den Knochen allein messen. Eicht man die Meßanordnung mit einem Referenzsystem - in unserem Fall eine Hydroxylapatit-Treppe nach Heuck (31, 32) so kann man von der Größe der Strahlenabsorption durch den Knochen auf dessen Hydroxylapatit-Gleichwert zurückschließen.

Ergänzend sei hinzugefügt, daß beim Energiemaximum der verwendeten J^{125}-Quelle das Schwächungsverhältnis zwischen Knochen- und Weichteilgewebe 5 : 1 beträgt; d.h. weichteilbedingte Fehler in der Absorptionsmessung fallen kaum ins Gewicht.
Die Abbildung 2 veranschaulicht dies

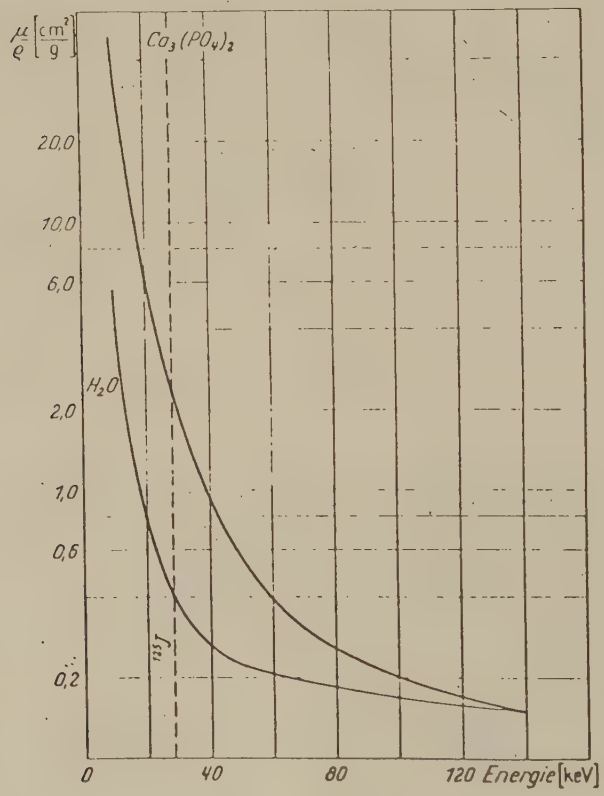

Abb. 2: Darstellung der Massenschwächungs-Koeffizienten von $Ca_3 (PO_4)_2$ und H_2O in Abhängigkeit von der Energie der verwendeten Meßstrahlung.

2.2. Auswahl der gemessenen Knochen

Mit der oben grundsätzlich und im folgenden Abschnitt im einzelnen beschriebenen Absorptionsmessung wurden im Rahmen dieser Arbeit Ulna und Calcaneus auf ihren Mineralsalzgehalt geprüft. Ihre Auswahl ist auf verschiedene Ursachen zurückzuführen:
Die Ulna verkörpert einen peripheren, fast nur aus Corticalis bestehenden Knochen.
Der Calcaneus ist zwar ebenfalls ein peripherer Knochen, besteht aber neben der Corticalis auch zu einem großen Teil aus Spongiosa.
Auch meßtheoretische Gründe waren maßgebend:
Beide Knochen haben einen relativ dünnen Weichteilmantel, der sich kaum absorptionsverfälschend auswirken kann.
Außerdem lassen beide Knochen eine für die Messung ausreichende Impulsrate passieren.
Der Querschnitt beider Knochen kann für theoretische Überlegungen leicht in einfache geometrische Modelle (Rechteck, Oval) übergeführt werden.
Ein nicht zu übersehender meßtechnischer Vorteil ist außerdem, daß die Körperteile, in denen sich Ulna und Calcaneus befinden, ohne Schwierigkeiten durch das Meßgerät erreicht werden können.

2.3. Meßanordnung

In Abbildung 3 ist die verwendete Meßapparatur schematisch dargestellt.

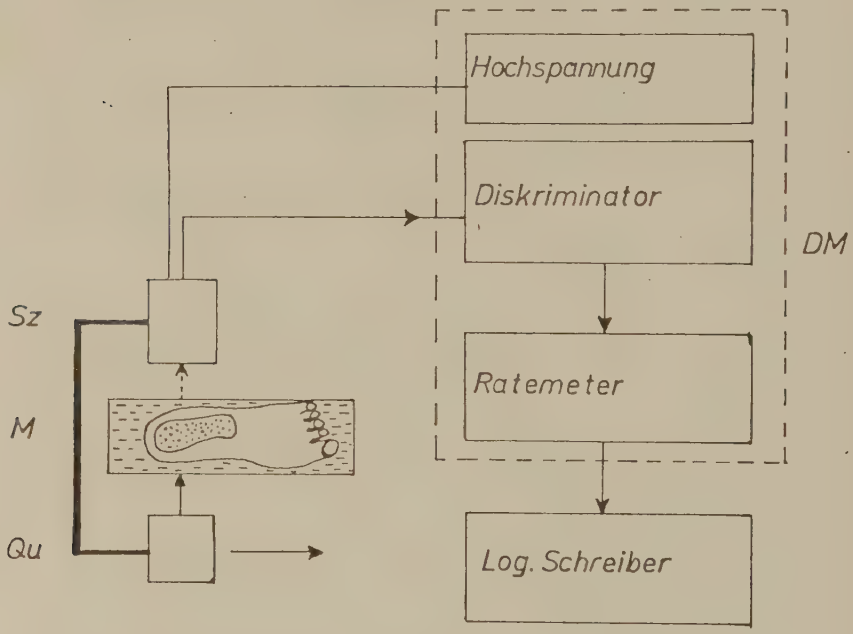

Abb. 3: Schematische Darstellung der Meßanordnung.

Die aus Quelle Qu austretenden Gamma-Strahlen treffen auf das Meßobjekt M, von dem sie teilweise absorbiert werden. Die nicht absorbierten Strahlen treffen auf den Szintillationszähler S z und lösen dort Impulse aus, die hinsichtlich ihrer Energie durch den Diskriminator ausgewählt und im Ratemeter in eine Analogspannung umgewandelt werden. Diese Analogspannung wird dem logarithmischen Schreiber zugeführt, der die Absorptionskurve aufzeichnet.

Im Folgenden werden die einzelnen Teile der Meßanordnung näher beschrieben.

M: Der M e ß p l a t z besteht aus einer Plattform, die in der Höhe so verstellt werden kann, daß die Meßlinie, die abgefahren werden soll, genau horizontal vor der Quellenöffnung zu liegen kommt. Die beiden 7 cm breiten Wasserbecken, die zur Herstellung gleicher Weichteildicke und zur Fixierung der gemessenen Körperteile während der Untersuchung dienen, werden jeweils auf dieser Plattform angebracht.

Qu: Die in Blei eingekapselte, mit einer Zinnfilterung versehene J^{125} Gamma-Strahlen-Quelle ist so kollimiert, daß nur ein feiner Strahl für die Messung austreten kann. Sie wurde von der Firma Amersham Buchler, Braunschweig mit einer Aktivität von 150 mCi bezogen und lieferte bei einer Halbwertszeit von 60 Tagen für ca. ein halbes Jahr ausreichend hohe Impulsraten.

Sz: Der durch einen Kollimator und durch Bleiummantelung gegen Streustrahlen abgeschirmte S z i n t i l l a t i o n s - z ä h l e r ist mit der Quelle starr verbunden und steht dieser in einem Abstand von 10 cm gegenüber. Zwischen beiden befindet sich der oben beschriebene Meßplatz. Beide bewegen sich während der Messung horizontal entlang der Meßlinie mit einer konstanten Geschwindigkeit von 12 mm pro Sekunde.

DM: Der D u a l m e ß s t a n d der Firma Siemens (Nu eopan) liefert die für die Messung benötigte Hochspannung. Daneben enthält er auch den D i s k r i m i n a t o r , der die vom Szintilationszähler empfangenen Impulse nach der Höhe ihrer Energie auswählt und zwar entsprechend des an ihm eingestellten Energiefensters. In unserem Fall erfolgt die Fenstereinstellung auf de Bereich von 22 bis 32 KeV, da der Hauptpeak der J^{125} Gamma-Strahlen-Quelle nach Zinnfilterung bei 27,4 KeV liegt. Dieses Energiefenster

bietet außerdem den Vorteil, daß es einerseits klein genug ist, um die Streustrahlung von der Primärstrahlung zu trennen, daß es andererseits aber nicht so klein ist, daß die Gefahr besteht, durch zu kleine Impulsraten eine schlechte Statistik zu bekommen. Durch die Überprüfung einer Hochspannungsfeineinstellung vor jeder Messung gelang es,den Peak der J^{125} Gamma-Strahlung immer in der Mitte des Fensters zu halten.

Nach Auswahl durch den Diskriminator werden die Impulse mit Hilfe des ebenfalls im Dualmeßstand vorhandenen R a t e m e t e r s in eine Analogspannung umgesetzt, wobei das Ratemeter mit einer Zeitkonstanten von 2 Sekunden arbeitet. Mit Abnahme der von der Quelle gelieferten Impulsrate muß der Meßbereich des Ratemeters so verändert werden, daß sich der Zeigerausschlag bei Durchtritt der Strahlung durch Wasser im oberen Drittel der Meßskala befindet. Dies geschieht, um eventuelle Meßfehler möglichst klein zu halten.

LOG. Schr: Ein logarithmischer Verstärker (Log OC Verstärker BN 185611) kombiniert mit einem YT-Schreiber Z 561 (beide Firma Rhode & Schwarz) dient der Registrierung der Absorptionskurve, unter Verwendung eines Maßstabes 6 dB / cm und eines Papiervorschubes von 50 mm / Minute bei Messungen an der Ulna bzw. von 20 mm /Minute bei Messungen am Calcaneus.

2.4. Praktische Ausführung der Messung

2.4.1. Anzeichnen der Meßlinie bei Ulna und Calcaneus

Von der Ulna wurde zunächst die Länge bestimmt - vom Olecranon bis einschließlich Processus styloideus . Dies war wichtig, um den Abstand der Meßlinie - nämlich 15 % der Ulnalänge - vom Processus styloideus nach proximal festlegen zu können. Die Meßlinie wurde an dieser Stelle dann senkrecht zur Ulnalängsrichtung mit einem wasserfesten Stift auf die Haut aufgetragen.
Zur Festlegung der Meßlinie am Calcaneus mußte die rechte Ferse von lateral her durchleuchtet werden. Die dabei auf der seitlichen Projektion am kürzesten erscheinende Verbindungslinie zwischen oberer und unterer Konkavität am Calcaneus wurde auf der Haut als Meßstrecke gekennzeichnet. Abbildung 4 zeigt einen Calcaneus samt Meßlinie von lateral gesehen. Von der Fersenspitze aus wurde die Lotrechte auf diese Linie gezogen. Anschließend wurden die Länge dieser Lotrechte und ihr Winkel zur Horizontalen gemessen, um bei Wiederholungsmessungen die Meßlinie ohne Durchleuchtung festlegen zu können.

Abb.4 Festlegung der Meßlinie am Calcaneus unter Durchleuchtung von lateral, wobei l die Länge der Lotrechten von der Fersenspitze auf die Meßlinie darstellt. Der Winkel α liegt zwischen der Verlängerung von l und der Hozizontalen.

2.4.2. Bestimmung der Calcaneusbreite

Notwendig war die Länge der Lotrechten aber auch für die Bestimmung der Calcaneusbreite aus einer Axialaufnahme, deren Herstellung der nächste Untersuchungsschritt war. Dazu mußten die Patienten ihre rechte Ferse auf die Filmkasette stellen, während der Zentralstrahl von hinten oben in Richtung der Meßlinie - meist in einem 30 Grad-Winkel zur Vertikalen - eingestellt wurde. Der Film-Focus-Abstand war hierbei 2 Meter und führte so zu einer Vergrößerung um 3 %, die aber bei der Auswertung korrigiert wurde. Für die Verwertbarkeit der Aufnahme war es besonders wichtig, jede Verkippung der Ferse zu verhindern, um Verfälschungen der Calcaneusbreite durch Überprojektion zu vermeiden. Abbildung 5 zeigt eine solche Axialaufnahme.

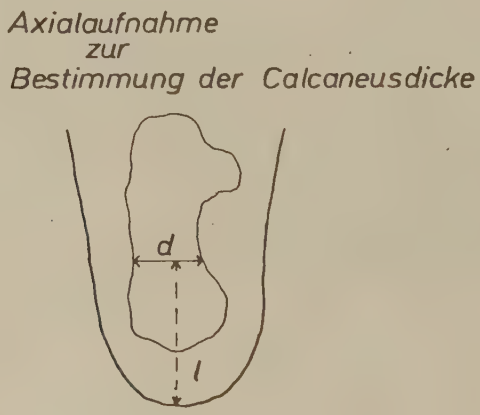

Abb. 5: Axialaufnahme zur Bestimmung der Calcaneusdicke d im Abstand l von der Fersenspitze, wobei l die Lotrechte von der Fersenspitze auf die Meßlinie darstellt.

2.4.3. Durchführung der Gamma - Strahlen-Absorptionsmessung

Zur Messung an der Ulna wurde zunächst der rechte Unterarm mit der Faust senkrecht nach unten in ein auf der Meßplattform befindliches Wasserbecken aus Plexiglas eingetacuht. Durch Einrichten der Plattform wurde die Meßlinie horizontal genau auf die Höhe der Quellenöffnung eingestellt. Aufgrund seiner Abmessungen - geringe Breite (7 cm) und relativ große Höhe (26 cm)- bietet das Ulna-Wasserbecken eine für die Messung ausreichende Fixierung der Extrimität; zumal dann, wenn der Patient seine Faust gut auf den Wasserbeckenboden aufsetzt. In der Abbildung 6 wird eine solche Ulnamessung gerade an einer Patientin durchgeführt.

Abb. 6 zeigt den Meßplatz bei der Durchführung einer BMC-Messung an der Ulna einer Patientin.

Für die Messung am Calcaneus setzte sich der Patient in Längsrichtung der Meßplattform auf einen eigens dafür vorgesehenen Sitzplatz und tauchte seine rechte Ferse ebenfalls in ein dafür bestimmtes Wasserbecken. Als Widerlager für die Fußsohle war darin eine schräge Plexiglasplatte angebracht, die zusammen mit der geringen Breite des Beckens (7 cm) und dem Eigengewicht des Fußes ebenfalls eine für die Messung ausreichende Fixierung der Ferse bot. Die Einrichtung der Ferse und der Plattform erfolgte dann so, daß sich die Calcaneus-Meßlinie wie bei der Ulna horizontal in Höhe der Quellenöffnung befand. Abbildung 7 zeigt die Durchführung einer solchen Calcaneus-Messung.

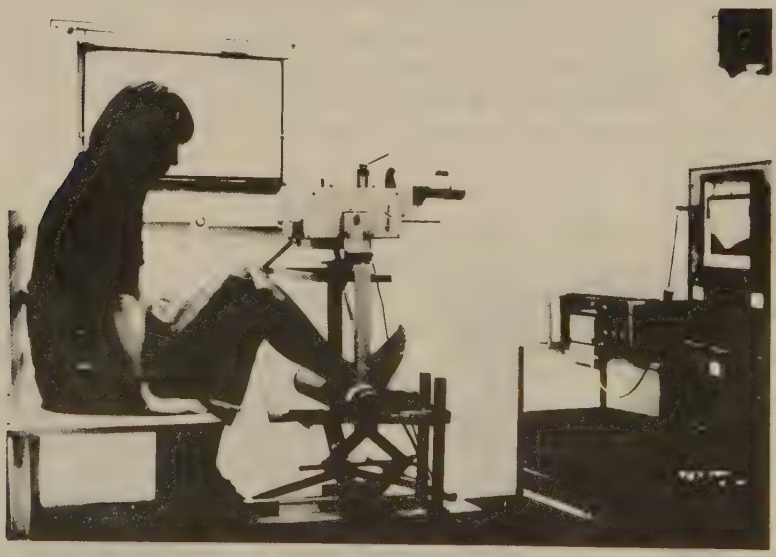

Abb. 7 zeigt den Meßplatz bei der Durchführung einer BMC-Messung am Calcaneus einer Patientin.

Nach diesen Einstellungsarbeiten wurde die Quelle und der damit gekoppelte Szintillationszähler entlang der Meßlinie mit konstanter Geschwindigkeit bewegt und dabei eine Absorptionskurve geschrieben. Es wurde darauf geachtet, daß auf dieser Kurve zu beiden Seiten des Knochenabschnitts auch eine Wasser- bzw. Weichteillinie vorhanden war.

2.5. Auswertung der Meßergebnisse

Die gewonnenen Absorptionskurven und die Axialaufnahme müssen zunächst so ausgewertet werden, daß die aus ihnen ersichtlichen Größen nur noch in die Berechnungsformeln für den BMC-Wert eingesetzt werden müssen. Die Abbildung 8 zeigt zwei typische Absorptionskurven von Ulna und Calcaneus - jeweils eine normale und eine pathologische.

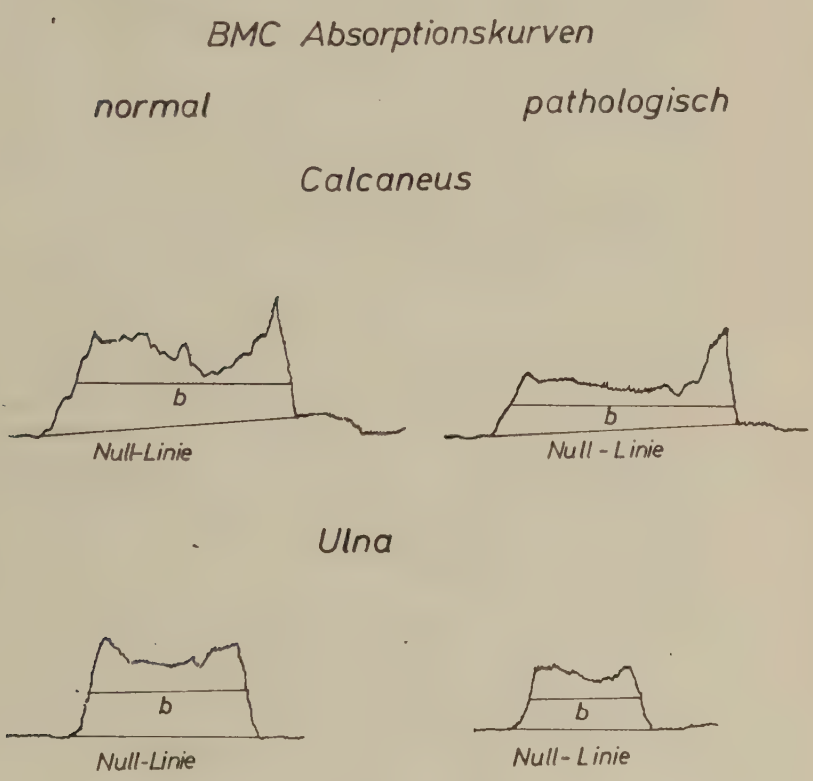

Abb. 8: Normale und pathologische BMC-Absorptionskurven von Ulna und Calcaneus, wobei b die Breite der Absorptionskurve in halber Höhe der Absorptionskurve darstellt. Außerdem sind die übereinkommensgemäß festgelegten Null-Linien eingezeichnet.

In die Kurven sind auch die von der hiesigen Arbeitsgruppe verwendeten Nullinien eingezeichnet:
Bei der Ulna - Absorptionskurve werden übereinkommensgemäß die beiden Weichteillinien horizontal miteinander verbunden.
Am Calcaneus hingegen wird eine schräge Linie zwischen der tiefergelegenen fettreichen Achillessehnenloge und der Weichteillinie auf der Fußsohlenseite gewählt. Erst durch die Festlegung der Nullinie ist es möglich, die durch sie und die Absorptionskurve begrenzte Fläche planimetrisch auszuwerten. Die Größe dieser in Abbildung 8 verkleinert dargestellten Flächen wurde jeweils dreimal planimetrisch bestimmt und daraus der Mittelwert gebildet. Außerdem wurde bei jedem Scan die mittlere Höhe der Kurve halbiert und in diesem Abstand von der Nullinie die Breite b der Absorptionskurve bestimmt. Zur Berechnung des volumenbezogenen Hydroxylapatittgleichwertes am Calcaneus wird zusätzlich dessen Knochendicke benötigt. Wenn man die Länge l der Lotrechten zwischen Fersenspitze und Meßlinie kennt, kann aus der Axialaufnahme ohne Schwierigkeiten die Calcaneusdicke bestimmt werden; und zwar, im Abstand l vom Weichteilschatten der Ferse. Von dem so gewonnenen Wert wird 1 mm abgezogen, um den 3 %igen Vergrößerungseffekt, der durch die Aufnahmetechnik bedingt ist, auszugleichen.
Zusammenfassend haben wir also aus unseren Messungen folgende Werte bestimmt:

an der Ulna:

Fläche der Absorptionskurve	=	F_u
Breite der Absorptionskurve	=	b_u

am Calcaneus:

Fläche der Absorptionskurve	=	F_c
Breite der Absorptionskurve	=	b_c
Knochendicke auf Axialaufnahme	=	d_c

Wie aus diesen Werten der Knochenmineralsalzgehalt von Ulna und Calcaneus berechnet wird, zeigt der folgende Abschnitt:

Für die Berechnung des Knochenmineralsalzgehaltes - Bone Mineral Content oder abgekürzt auch B M C genannt - diente folgende von Schuster, Reis und Kramer (68) erarbeitete Formel als Grundlage:

$$B\,M\,C = \frac{0{,}373}{d_K} \cdot \ln \frac{I_0}{I_X}$$

Die Konstante dieser Formel enthält neben den Massenabsorptionskoeffizienten $\frac{\mu}{\rho}$ von Hydroxylapatit und Weichteilgewebe auch Korrekturfaktoren, die von Schuster an Phantommessungen gefunden wurden. Für die hiesige Arbeitsgruppe konnten Rubach (62) und Rebach (60) den Faktor 0,373 durch Probemessungen ebenfalls bestätigen. Die Knochenbreite d_K wird nur bei der Berechnung von Hydroxylapatit-Volumen-Gleichwerten benötigt - beispielsweise am Calcaneus - , nicht aber bei der Berechnung von Flächen-Gleichwerten wie an der Ulna. Im Verhältnis I_0/I_X ist I_0 die Strahlungsintensität nach Durchstrahlung des Weichteilmantels aber vor Durchstrahlung des Knochengewebes, während I_X der Strahlungsintensität nach der Knochendurchstrahlung entspricht.
Da mit der Mineralsalzdichte auch die Größe $\ln I_0/I_X$ entlang der Meßlinie schwankt, muß sie zur Bestimmung des mittleren BMC über den gesamten Scan integriert und durch die Breite des Scan's geteilt werden. Diese Division beseitigt außerdem alle durch die Geschwindigkeit der Quelle und des Papiervorschubes bedingten Ergebnisbeeinflussungen. Statt des Integrals der Größe $\ln I_0/I_X$ kann bei Kenntnis des Proportionalitätsfaktors auch die Fläche der Absorptionskurve eingesetzt werden, da jedem Wert von $\ln I_0/I_X$ eine bestimmte Höhe der Absorptionskurve über der Nullinie entspricht. Der für die praktische Berechnung ermittelte Proportionalitätsfaktor

$$f = \frac{0{,}373 \cdot 6}{20 \cdot \log e} = 0{,}2577$$

berücksichtigt neben einem Umrechnungsfaktor zwischen natürlichem dekadischem Logarithmus auch die Schreiberempfindlichkeit (6 d B / cm) .

Außerdem ist die Konstante 0,373 gleich miteinbezogen. Es ergeben sich also folgende praktische Berechnungsformeln, in die neben der Konstanten f nur noch Größen eingehen, die aus den Messungen ermittelt werden können:

1. an der Ulna:

$$B\ M\ C = 0{,}2577 \cdot F_u \cdot \frac{1}{b_u} \quad (g/cm^2)$$

Dieser Wert ist ein Hydroxylapatit - Flächen - Gleichwert

2. am Calcaneus:

$$B\ M\ C = 0{,}2577 \cdot F_c \cdot \frac{1}{b_c} \cdot \frac{1}{d_c} \quad (mg/cm^3)$$

Dieser Wert ist ein Hydroxylapatit - Volumen - Gleichwert

Zusätzlich wurden die nach dieser Formel gewonnenen BMC-Werte von Ulna und Calcaneus auch noch durch einen Korrekturfaktor k berichtigt, der jeweils in Eichmessungen ermittelt wurde, die im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

2.6. Eichmessungen

Am Beginn jeden Meßtages wurde eine Eichung der Meßapparatur mit Hilfe eines von Heuck beschriebenen Referenzsystems durchgeführt. Dieses besteht aus drei parallelen Treppen jeweils gleich hoher Stufen. Jede Treppe enthält aber eine andere Dichte (130,260,360 mg/ml) des in einen Kunststoff von Weichteildichte einpolymerisierten Hydroxylapatits. Unsere Eich-Absorptionsmessungen wurden entlang der Treppe mit der Hydroxylapatitdichte von 260 mg/ml gefahren. Abbildung 9 zeigt eine der dabei erhaltenen typischer Weise treppenförmigen Absorptionskurven. Mit Hilfe von Ausgleichsgeraden konnte überprüft werden, ob der Anstieg der Scan-Treppe und somit die Absorptionsmessung im logarithmischen Maßstab linear verlaufen. Außerdem konnte für jede beliebige Stufe der gemessene Hydroxylapatit-Gleichwert bestimmt und mit dem vom Hersteller auf $\pm$ 3 % garantierten wahren Wert verglichen werden.

Wir wählten dazu die vorletzte Stufe aus, da bis zu ihrer Höhe der Anstieg der Absorptionstreppen nahezu linear war. Außerdem gingen die praktisch gemessenen Absorptionskurven in ihrer Höhe fast nie über diesen Bereich hinaus. Die folgende Abbildung 9 enthält alle angesprochenen Größen.

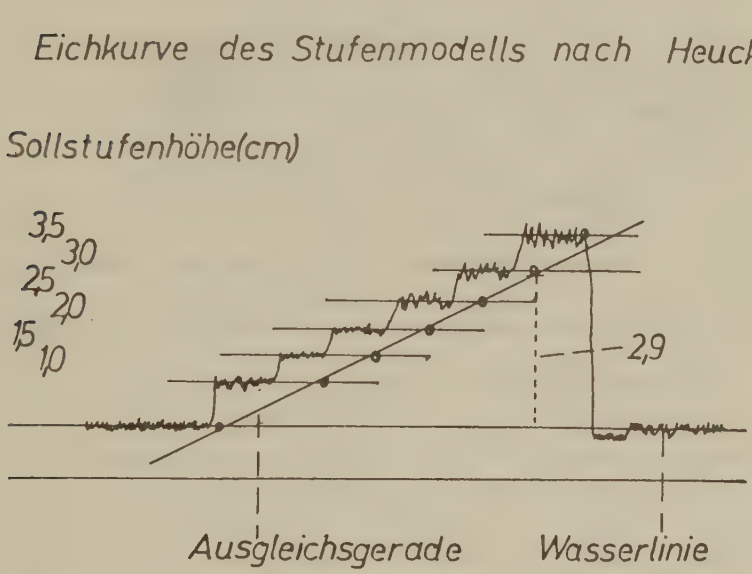

Abb. 9: Eichkurve, die mit unserer Meßmethode am Heuck'schen Stufenmodell (Hydroxylapatitgehalt 260 mg/ml) ermittelt wurde. Es sind sowohl die Sollstufenhöhen als auch die tatsächlich im Scan gemessenen Stufenhöhen eingetragen. Das Verhältnis dieser beiden Größen an der zweithöchsten Stufe geht in die Berechnung des Korrekturfaktors ein. Außerdem ist auch die Ausgleichsgerade eingezeichnet, mit deren Hilfe die Linearität unserer Messung überprüft wird.

Für die Berechnung des Hydroxylapatit-Volumen-Gleichwertes der vorletzten Stufe war neben ihrer Dicke d auch die Höhe h ihrer Absorptionskurve notwendig.

$$B\ M\ C = 0{,}2577 \cdot \frac{h}{d}$$

In unserem Fallbeispiel beträgt der Hydroxylapatit-Gleichwert 254 mg/ml . Er ist also um 2,1 % niedriger als der wahre Wert von 260 mg/ml. Man kann alle Ergebnisse berichtigen, indem man sie mit dem Korrekturfaktor

$$K = \frac{\text{wahrer Hydroxylapatit-Gleichwert (Treppe)}}{\text{gemessener Hydroxylapatit-Gleichwert (Treppe)}}$$

ihres jeweiligen Meßtages multipliziert.

2.7. Methodenkritische Erörterung

Für die Reproduzierbarkeit der von der hiesigen Arbeitsgruppe benutzten Meßmethode ermittelte Nixel (52) an der Ulna einen Variationskoeffizienten ($s/\bar{x}$) von 3 %, während der von Rehbach (60) am Calcaneus gefundene zwischen 3 und 4,7 % lag. Der Variationskoeffizient für die Reproduzierbarkeit von Messungen am Referenzsystem betrug nach Rehbach (60) sogar nur 2 %.
Was die Richtigkeit unserer Meßmethode anbelangt, beschreibt Cameron (18) - bezogen auf veraschten Knochen - einen Variationskoeffizienten von 2 - 4 %. Nixel (52) fand für unsere Meßmethode bei Messungen am Referenzsystem einen Variationskoeffizienten von 3 % - bezogen auf den vom Hersteller angegebenen wahren Hydroxylapatit-Dichtewert - .
Da aber durch unsere Eichmessungen das jeweilige Verhältnis zwischen gemessener und wahrer Hydroxylapatit-Dichte der Treppe am jeweiligen Meßtage ermittelt wurde, konnten mit Hilfe des sich daraus ergebenden Korrekturfaktors k die gemessenen Werte berichtigt werden.
Diese Art des Vorgehens beinhaltet aber die Gefahr eines systematischen Fehlers, da wir die Hydroxylapatit-Dichte unserer Eichtreppe mit 260 mg/ml annehmen, während sie der Hersteller nur auf $\pm$ 3 % genau garantiert. Im ungünstigsten Falle beträgt der dadurch bedingte systematische Fehler 3 %.
Bei der Bewertung der Ergebnisse muß auch berücksichtigt werden, daß unsere Methode davon ausgeht, daß die Zusammensetzung des Knochenmineralsalzes der von Hydroxylapatit entspricht, was, wie Gebahrd (25) und Netter (51) beschreiben, nicht immer der Fall sein muß.
Außerdem kann der Einfluß der Knochenmarkdichte auf die Absorptionskurve nicht berücksichtigt werden.
Beide zuletzt angesprochenen Punkte können mit den bisherigen Methoden der Densitometrie noch nicht

gelöst werden. Vergleiche von densitometrisch gewonnenen Mineralsalzdichte-Werten und nach Veraschung gemessenen Mineralsalzdichte-Werten ergaben aber sehr gute Übereinstimmung (18).

3. Auswahl der untersuchten Personen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 107 Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen untersucht:

69 weibliche Hyperthyreose-Patienten,
14 männliche Hyperthyreose-Patienten,
13 weibliche Patienten mit euthyreotem autonomen Adenom
4 Patienten mit blander Struma
7 Patienten, die von der weiteren Betrachtung ausgeklammert werden mußten, weil sie zusätzlich an einer der in Tabelle 1 genannten Erkrankungen litten.

Tab.1 Erkrankungen, die erwiesenermaßen gehäuft Osteoporose verursachen:

a) Fraktur der gemessenen Extremität,
b) Immobilisation durch : Lähmungen,
längere Bettlägerigkeit
c) Rheumatische Leiden: Rheumatisches Fieber,
PCP.
d) Hormonelle Einflüsse: Morbus Cushing, Cortisontherapie,
Hyperparathyreoidismus,
Schwangerschaft während des letzten J.
e) Stoffwechselkrankheiten: Gicht,
Diabetes mellitus
f) Mangelerscheinungen: Malabsorptiondsyndrom,
Vitamin-D-Mangel,
rein vegetarische Ernährung
g) Chronische Nierenschäden
h) Lebercirrhose

Nur die beiden Gruppen der Hyperthyreose-Patienten und die Gruppe der euthyreoten autonomen Adenome wurden in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

3.1. Die Zuteilungskriterien für die Hyperthyreose-Gruppe waren:

a) erhöhter T_4-Wert (CPB-A) Normalwert 4,5-10,0 ug %
oder
b) erhöhter T_3-Wert (RIA) Normalwert 80 - 120 ng %
c) erhöhter f T_3-Wert Normalwert 32 - 42 %
(sog.freies T_3^{125})
d) erhöhter fT_4 -Index Normalwert 2,0 - 3,8
(Index d. freien S.D.-Hormons
berechnet aus :
T_4 · f T_3
e) im TRH-Test nicht stimulierbares TSH

Alle angegebenen Normwerte beziehen sich auf das Endokrinologische Labor der II. Medizinischen Klinik der Universität München, Leiter Prof. Buchborn.

Die Hyperthyreosegruppe wurde nach Geschlecht in zwei Untergruppen geteilt.

3.2. Bei der Patientengruppe mit euthyreotem autonomen Adenom waren die Zuteilungskriterien:
a) im Szintigramm ein autonomes Adenom, unter Suppression gesichert
b) normaler T_4-Wert
c) normaler T_3 RIA-Wert
d) normaler fT_3-Wert
e) normaler fT_4-Index
f) im TRH-Test stimulierbares TSH

Eine Unterteilung nach Geschlecht entfiel hier, da während dieser Untersuchung zufällig nur Frauen in dieser Krankheitsgruppe vertreten waren.

Meßergebnisse

4.1.1. Verwendete statistische Tests

Bei der Auswertung der Meßergebnisse galt es öfters zu klären, ob sich zwei Gruppen bezüglich ihrer mittleren BMC-Werte statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen der betreffenden Gruppen in unpaaren t-Tests nach Student miteinander verglichen. Die Beurteilung der errechneten t-Werte hinsichtlich ihrer Signifikanz bei bestimmter Irrtumswahrscheinlichkeit erfolgte in dafür vorgesehenen Tabellen und zwar für einseitige Fragestellung. Durch Varianzanalyse wurde jeweils die Zulässigkeit der einzelnen Testanwendungen überprüft. (73)

Außerdem galt es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen BMC-Werten und anderen Größen zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurden Korrelationskoeffizienten berechnet und in Prüftabellen auf Signifikanz bei bestimmter Irrtumswahrscheinlichkeit untersucht (64, 73)

Bei kleiner Zahl N wurde r^+ berechnet nach der Formel

$$r^+ = r \left(1 + \frac{1 - r^2}{2 (N-3)} \right)$$

4.1.2. Maßnahmen zur Vermeidung von Ergebnisverfälschungen durch Überlagerung mehrerer Einflußgrößen.

In den nachstehenden Abschnitten wird der Einfluß folgender Größen auf die Höhe der BMC-Werte untersucht: Hyperthyreosedauer, fT_4-Index, Schweregrad der klinischen Hyperthyreosezeichen, Vorbehandlung, Alter und Menopause. Da die Messungen an Menschen vorgenommen wurden, war es nicht möglich - wie im Tierversuch - nur eine Einflußgröße bei Konstanthaltung der übrigen Größen zu variieren. Dadurch bestand die Gefahr, daß sich Einflußgrößen in ihrer Auswirkung auf die BMC-Werte gegenseitig überlagern könnten. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten und eine bestimmte Größe in ihrer Einwirkung auf die BMC-Werte hinreichend zuverlässig verfolgen zu können, wurde bei jeder Untersuchung darauf geachtet, daß die jeweils nicht beobachteten Einflußgrößen für alle verglichenen Gruppen ähnlich groß waren und nicht durch extrem hohe oder niedrige Werte ergebnisverfälschend wirken konnten.

4.2. Vergleich der BMC-Werte der drei untersuchten Gruppen mit den BMC-Normalwerten.

Die im folgenden immer wieder zu Vergleichzwecken herangezogenen BMC-Normalwerte von Ulna und Calcaneus entstammen vorausgegangenen Doktorarbeiten von Nixel und Rehbach(53, 60). Durch beide Untersucher waren auch die Einteilungen in die verschiedenen Altersgruppen vorgegeben.

4.2.1. Vergleich zwischen den Hyperthyreose-Patientinnen und gesunden Frauen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte

In t-Tests wurden die BMC-Mittelwerte und Standartabweichungen von Ulna und Calcaneus der Hyperthyreose-Patientinnen mit denen der alters- und geschlechtsentsprechenden Normalbevölkerung verglichen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.
In dieser, wie in allen folgenden Tabellen, die t-Test-Ergebnisse enthalten, bedeutet

- s den 1 Sigma-Bereich
- $\bar{x}$ den jeweiligen BMC-Mittelwert in g/cm^2 bei der Ulna in mg/cm^3 beim Calcaneus
- N die Anzahl der Gruppenmitglieder
- t den t-Wert
- v die Zahl der Freiheitsgrade .

Außerdem ist die Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben,bei der der ermittelte t-Wert signifikant ist.

B M C - Werte U l n a

Alter in Jahren			Hyperthyreose-Patientinnen				Gesunde Frauen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
			$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	A	40	0,48		0,05	3	0,67		0,09	12	3,38	13	ja	0,0025
40	A	50	0,56		0,07	9	0,64		0,04	8	2,77	15	ja	0,01
50	A	60	0,47		0,08	19	0,59		0,06	11	4,25	28	ja	0,0005
60	A	70	0,36		0,08	27	0,53		0,06	10	5,94	35	ja	0,0005
70	A	80	0,39		0,09	11	0,53		0,06	10	3,96	19	ja	0,0005

B M C - Werte C a l c a n e u s

Alter in Jahren			Hyperthyreose-Patienlnnen				Gesunde Frauen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
			$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	A	50	176,17		34,22	11	199		21	15	2,56	24	ja	0,01
50	A		139,25		28,36	58	101		25	13	7,24	69	ja	0,0005

Tab.2 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen und altersentsprechenden gesunden Frauen miteinander verglichen wurden.

Aus dieser Tabelle geht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 % hervor, daß die Hyperthyreose-Patientinnen in ihrem mittleren BMC-Wert von Ulna und Calcaneus signifikant unter dem gleichaltriger gesunder Frauen liegen. Zur Verdeutlichung dieses Sachverhaltes sind in Abbildung 10 die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Ulna und Calcaneus der Hyperthyreose-Patientinnen denen der weiblichen gleichaltrigen Normalbevölkerung gegenüber gestellt.

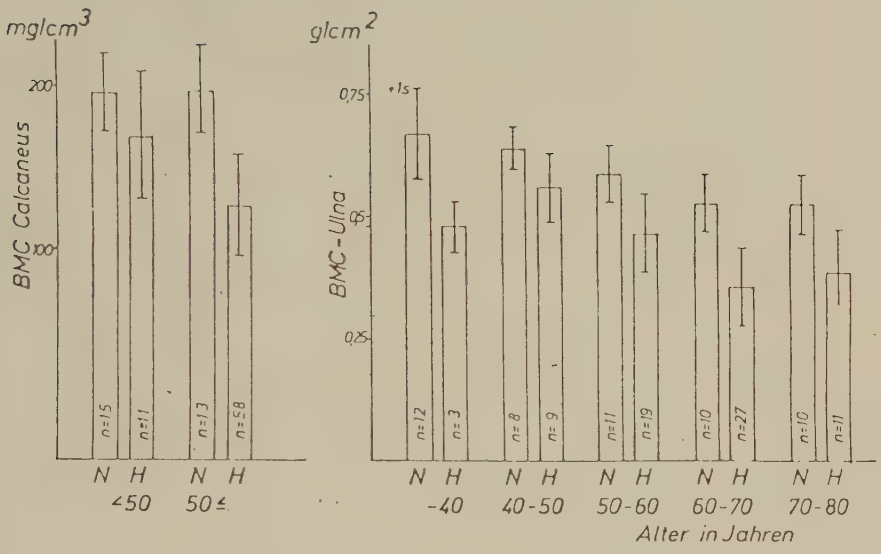

Abb. 10: Vergleich der BMC-Mittelwerte von Ulna und Calcaneus zwischen gesunden Frauen (N) und Hyperthyreose-Patientinnen (H) in Abhängigkeit vom Alter. Außerdem sind die Standardabweichungen eingezeichnet.

Aus den in Tabelle 2 aufgeführten BMC-Mittelwerten der Hyperthyreose-Patientinnen und den BMC-Normalwerten geht hervor, daß bei den Hyperthyreose-Patientinnen die BMC-Ulna-Werte im Mittel um 25,2 % und die BMC-Calcaneus-Werte im Mittel um 27,6 % unter den alters- und geschlechtsentsprechenden BMC-Normalwerten liegen.

Um die Streuung der BMC-Einzelwerte darzustellen, sind in Abbildung 11 u.12 außerdem die BMC-Einzelwerte der Hyperthyreose-Patientinnen altersabhängig unter Angabe der alters- und geschlechtsentsprechenden BMC-Normalwerte und deren 1s und 2s-Bereichen aufgetragen.

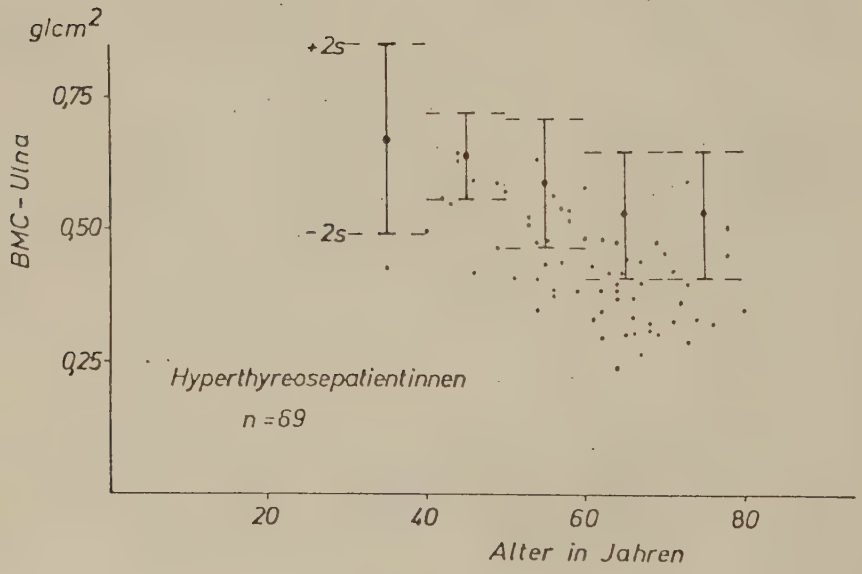

Abb. 11: Darstellung der BMC-Ulnawerte von Hyperthyreose-Patientinnen in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte der Ulna von gesunden Frauen zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

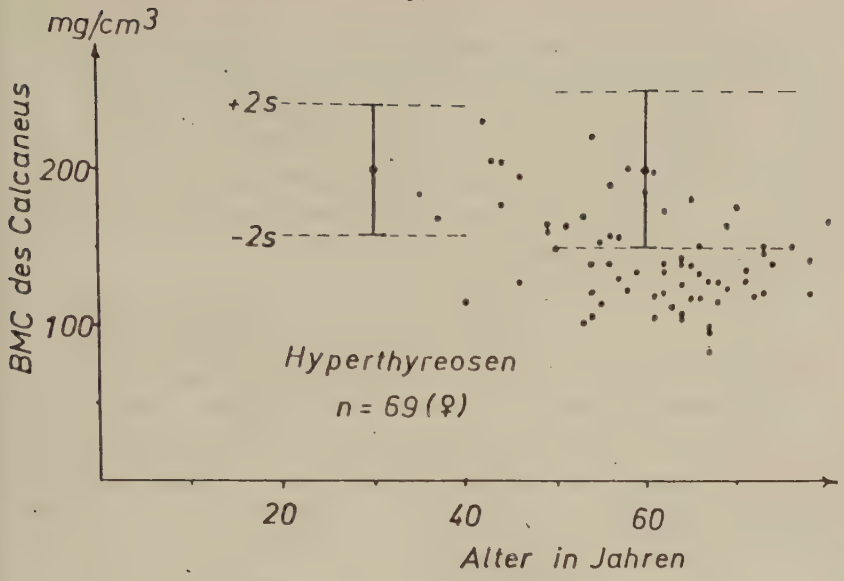

Abb. 12: Darstellung der BMC-Calcaneuswerte von Hyperthyreose-Patientinnen in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte des Calcaneus von gesunden Frauen zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

Aus den vorstehenden Abbildungen ist ersichtlich, daß bezüglich der BMC-Ulna-Werte 54 % und bezüglich der BMC-Calcaneus-Werte 62 % der Hyperthyreose-Patientinnen unterhalb der entsprechenden 2s-Grenzen gesunder Frauen liegen. Weitere 26 % bzw. 20 % von ihnen haben an Ulna bzw. Calcaneus BMC-Werte, die um 1s bis 2s niedriger als die Normalwerte sind. Die graphische Darstellung dieser auf die Normgrenzen bezogenen prozentualen BMC-Wertverteilung erfolgt in Abschnitt 4.2.3. in einem Vergleich mit der entsprechenden Verteilung bei euthyreoten Adenompatientinnen.

4.2.2. Vergleich zwischen den H y p e r t h y r e o s e - P a t i e n t e n und gesunden Männern bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte

Auch die hyperthyreoten Männer wurden bezüglich ihrer BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Ulna und Calcaneus mit gesunden altersentsprechenden Männern in t-Tests verglichen, deren Ergebnisse in Tabelle 3 aufgeführt sind.

B M C - Werte U l n a

Alter in Jahren	Hyperthyreose-Patienten				Gesunde Männer				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
40 A 50	0,63		0,06	4	0,76		0,07	11	3,30	13	ja	0,005
50 A 60	0,51		0,12	3	0,71		0,05	8	4,26	9	ja	0,0025
60 A 70	0,51		0,06	7	0,63		0,09	11	3,22	16	ja	0,005

B M C - Werte C a l c a n e u s

Alter in Jahren	Hyperthyreose-Patienten				Gesunde Männer				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
40 A 50	214,35		54,0	4	223		30	28	0,48	30	nein	- - -
50 A	156,38		32,3	10	204		32	24	3,39	32	ja	0,0005

Tab.3 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patienten und altersentsprechenden gesunden Männern miteinander verglichen wurden.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % die mittleren Ulna- BMC-Werte hyperthyreoter Männer statistisch

signifikant niedriger als die von gesunden Männern sind. Bei den mittleren BMC-Calcaneus-Werten unterscheiden sich zwar die Hyperthyreose-Patienten mit einem Lebensalter von mindestens 5o Jahren ebenfalls statistisch signifikant von altersentsprechenden Gesunden, nicht aber die 40 - 50-Jährigen. Dazu muß allerdings bemerkt werden, daß für diese Altersgruppe kein eigener BMC-Calcaneus-Normalwert zur Verfügung stand und deshalb der Wert der unter 40-Jährigen zum Vergleich herangezogen wurde. Ergänzend zu der Tabelle 3 ist die Abbildung 13 gedacht. Ihre Säulendiagramme stellen die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen der im t-Test verglichenen Gruppen zusätzlich graphisch dar.

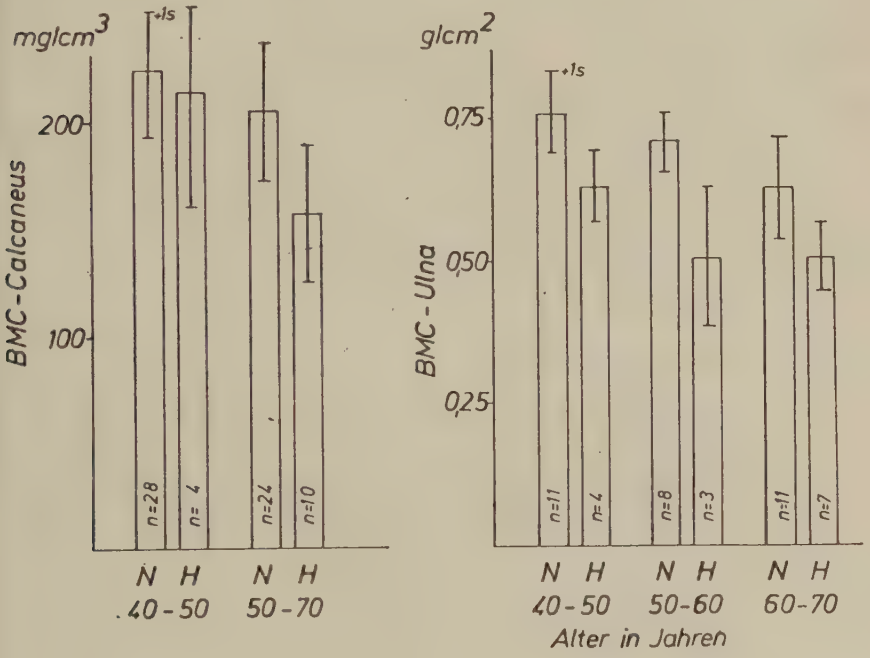

Abb.13: Vergleich der BMC-Mittelwerte von Ulna und Calcaneus zwischen gesunden Männern (N) und Hyperthyreose-Patienten (H) in Abhängigkeit vom Alter. Außerdem sind die zugehörigen Standardabweichungen eingezeichnet.

Zusätzlich läßt sich aus den in Tabelle 3 aufgeführten BMC-Mittelwerten berechnen, daß bei den Hyperthyreose-Patienten die mittleren BMC-Ulna-Werte um 20,4 % und die mittleren BMC-Calcaneus-Werte um 17,8 % unter den alters- und geschlechtsentsprechenden BMC-Normalwerten liegen.

Um die Verteilung der BMC-Einzelwerte von Ulna und Calcaneus bei den untersuchten Männern in Bezug auf die BMC-Normgrenzen darzustellen, wurden die Abbildungen 14 und 15 angefertigt.

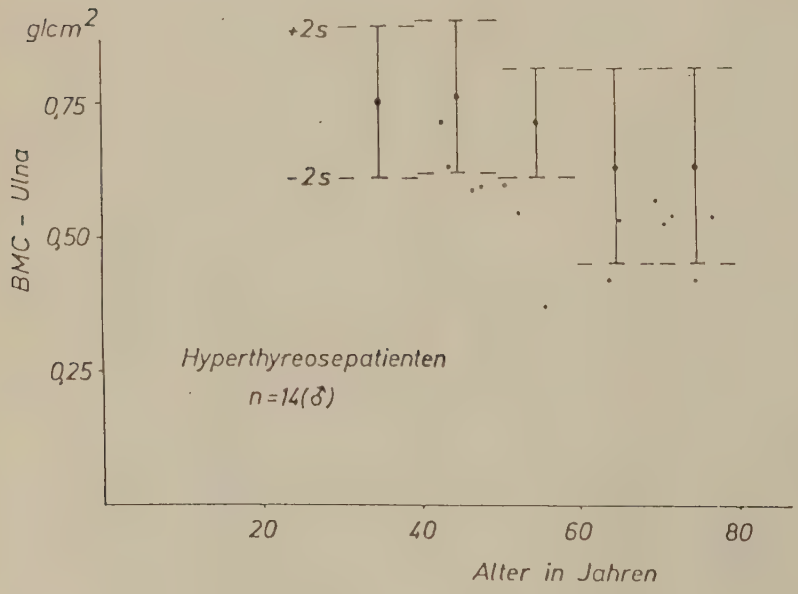

Abb.14: Darstellung der BMC-Ulnawerte von Hyperthyreose-Patienten in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte der Ulna von gesunden Männern zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

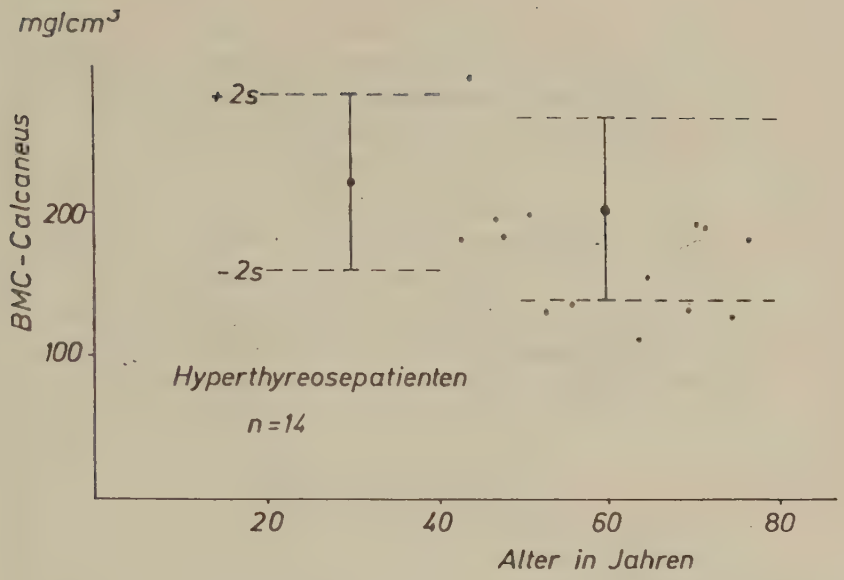

Abb.15: Darstellung der BMC-Calcaneuswerte von Hyperthyreose-Patienten in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte des Calcaneus von gesunden Männern zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

Aus beiden Abbildungen geht hervor, daß auch bei den Hyperthyreose-Patienten ein hoher Prozentsatz der BMC-Werte unterhalb der 2s-Grenze der Normalbevölkerung liegt, nämlich 50 % der Ulna- und 36 % der Calcaneuswerte. Weitere 36 % bzw. 22 % haben Ulna- bzw. Calcaneus-BMC-Werte, die um 1s - 2s niedriger sind als die entsprechenden BMC-Normalwerte. Die genaue prozentuale Verteilung dieser BMC-Werte, bezogen auf die 1s, 2s und 3s Bereiche der Normalbevölkerung ist in Abbildung 16 wiedergegeben. Dabei wurde die prozentuale Verteilung der gesunden BMC-Werte als der Gauß'schen Verteilung entsprechend angenommen. Der Unterschied zwischen beiden Verteilungen ist deutlich erkennbar und unterstützt die Ergebnisse, die mit Hilfe der t-Tests errechnet wurden.

auf die BMC-Normalgrenzen bez. proz.
BMC-Wert - Verteilung

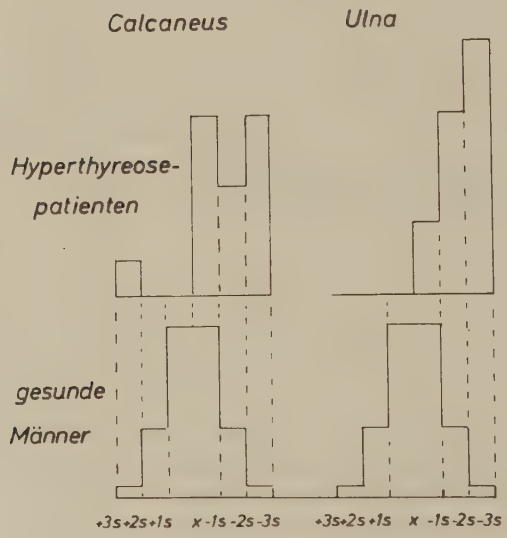

Abb.16 zeigt die prozentuale Verteilung der BMC-Einzelwerte gesunder Männer bezogen auf die 1s, 2s und 3s-Normalbereiche, wobei die Nomalverteilung nach Gauß zugrunde gelegt wurde.
Bezogen auf diese Normalbereiche sind darüber zum Vergleich auch die prozentualen BMC-Wertverteilungen der Hyperthyreose-Patienten dargestellt.

4.2.3. Vergleich zwischen den Patientinnen mit euthyreotem autonomen Adenom und gesunden Frauen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte

Auch bei den Patientinnen mit euthyreotem autonomen Adenom wurde mit Hilfe von t-Tests überprüft, ob bezüglich des mittleren BMC von Ulna und Calcaneus ein Unterschied zur gesunden Normalbevölkerung besteht. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle 4 aufgeführt.

BMC - Werte Ulna

Alter in Jahren	Euthyreote Patientinnen mit autonomem Adenom				Gesunde Frauen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
50 A 60	0,56		0,09	7	0,59		0,06	11	0,83	16	nein	- - -
60 A 70	0,50		0,13	4	0,53		0,06	10	0,55	12	nein	- - -

BMC - Werte Calcaneus

Alter in Jahren	Euthyreote Patientinnen mit autonomem Adenom				Gesunde Frauen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
50 A	185,73		26,25	12	201		25	13	1,49	23	nein	- - -

Tab.4 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von euthyreoten Adenom-Patientinnen und altersentsprechenden gesunden Frauen miteinander verglichen wurden.

Die vorstehende Tabelle zeigt, daß bei der geforderten Irrtumswahrscheinlichkeit von mindestens 5 % keiner der Tests signifikant war. Somit unterscheiden sich also die euthyreoten Adenom-Patientinnen ih ihrem mittleren BMC von Ulna und Calcaneus nicht statistisch signifikant von der gesunden Normalbevölkerung.
Zur Verdeutlichung dieses Ergebnisses sind die BMC-Mittel-Werte und Standardabweichungen der im t-Test verglichenen Gruppen in Abbildung 17 als Säulen einander gegenüber gestellt.

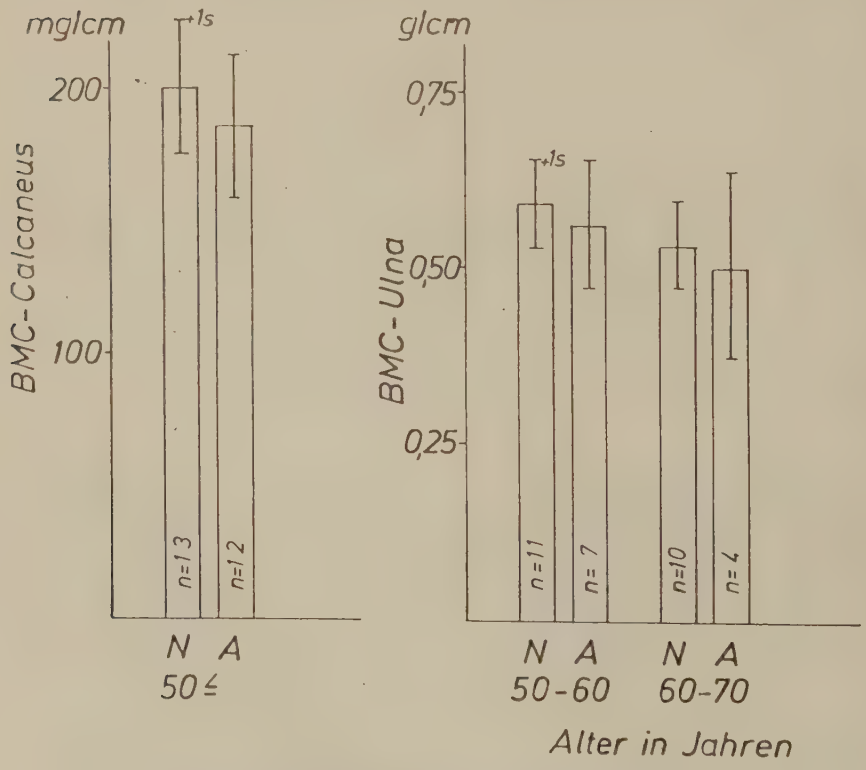

Abb.17: Vergleich der BMC-Mittelwerte von Ulna und Calcaneus zwischen gesunden Frauen (N) und euthyreoten Adenom-Patientinnen (A) in Abhängigkeit vom Alter. Außerdem sind die zugehörigen Standardabweichungen eingezeichnet.

Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen außerdem, daß bei den euthyreoten Adenom-Patientinnen die mittleren BMC-Ulna-Werte nur um 5,3 % und die mittleren Calcaneus-Werte nur um 7,5 % unter den alters- und geschlechtsentsprechenden BMC-Normalwerten liegen.

Zusätzlich wurden auch in diesem Abschnitt die BMC-Einzelwerte von Ulna und Calcaneus dieser Patientengruppe zusammen mit den BMC-Grenzen der alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Normalbevölkerung in den Abbildungen 18 und 19 aufgetragen.

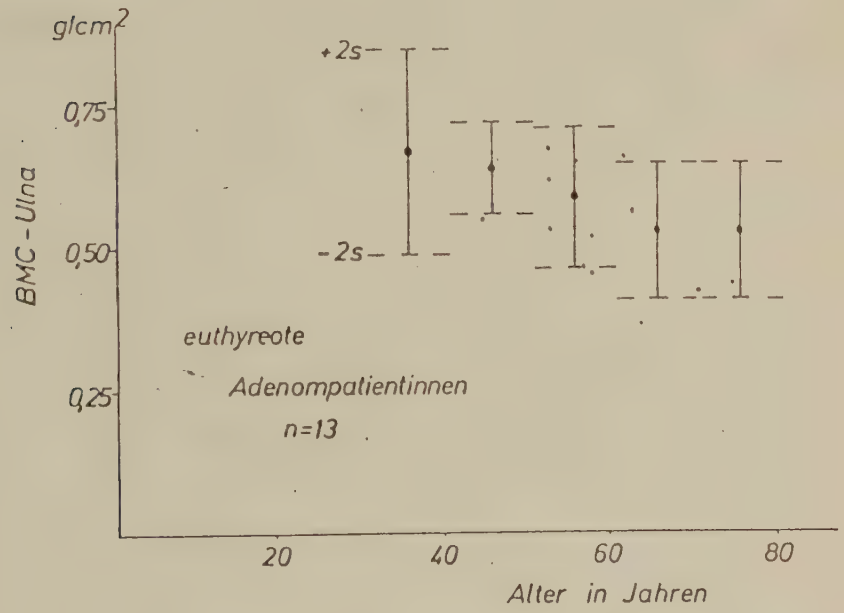

Abb.18: Darstellung der BMC-Ulnawerte von euthyreoten Adenom-Patientinnen in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte der Ulna von gesunden Frauen zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

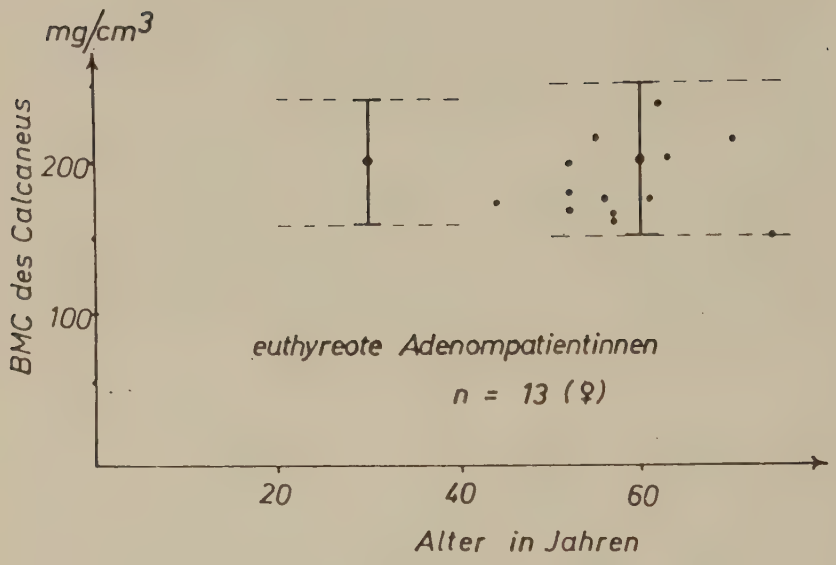

Abb.19: Darstellung der BMC-Calcaneuswerte von euthyreoten Adenom-Patientinnen in Abhängigkeit von deren Alter. Zusätzlich sind die altersentsprechenden BMC-Mittelwerte des Calcaneus von gesunden Frauen zusammen mit den zugehörigen 2s Bereichen dargestellt.

Drückt man auch hier die BMC-Wertverteilung, bezogen auf die BMC-Normalgrenzen in Prozenten aus, so liegen 39 % der Ulna und 31 % der Calcaneus-Werte über dem BMC-Mittelwert der Normalbevölkerung. Nur 15 % bzw. 8 % sind um mehr als 2s niedriger als dieser Wert. Wenn man, wie Rehbach nicht $\bar{x}$ - 2s = 151 mg/ml, sondern 140 mg/ml (60) als Osteoporose-Grenze am Calcaneus bei den über 50-Jährigen annimmt, so befindet sich keine einzige euthyreote Adenompatientin unterhalb dieser Grenze, während dies immerhin für 56 % der Hyperthyreose-Patientinnen zutrifft. Der Anschaulichkeit halber sind auch bei dieser Patientengruppe die prozentualen Verteilungen der BMC-Werte, bezogen auf die BMC-Normgrenzen in einer Graphik dargestellt. Um einen übersichtlichen Vergleich mit den entsprechenden BMC-Wertverteilungen von Hyperthyreose-Patientinnen und gesunden Frauen zu ermöglichen, sind deren prozentuale BMC-Wertverteilungen zusätzlich in dieser Abbildung eingetragen. Die BMC-Werte der gesunden Frauen wurden dabei als der Gauß'schen Verteilung entsprechend angenommen. Aus der Abbildung 20 ist die unterschiedliche Verteilung der BMC-Werte zwischen Hyperthyreose-Patientinnen auf der einen Seite und euthyreoten Adenom-Patientinnen und gesunden Frauen auf der anderen Seite deutlich erkennbar.

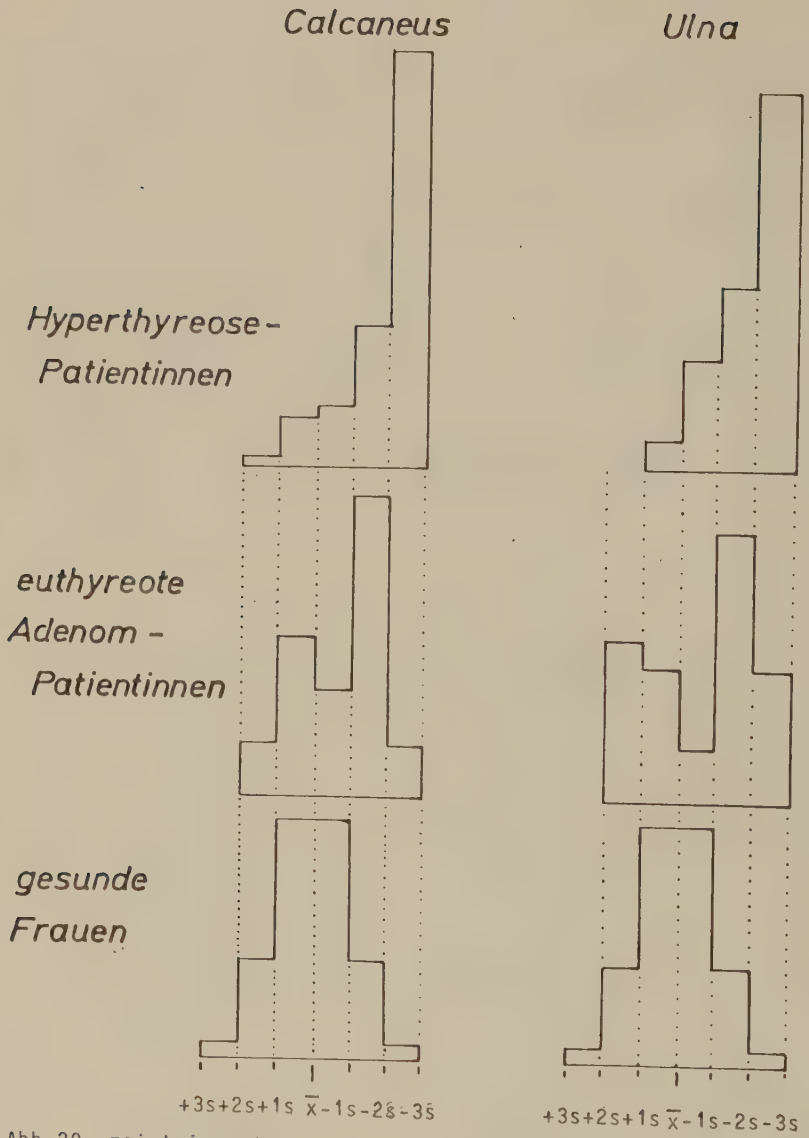

Abb.20 zeigt im unteren Abschnitt die prozentuale Verteilung der BMC-Einzelwerte gesunder Frauen bezogen auf die 1s, 2s und 3s-Normalbereiche, wobei die Normalverteilung nach Gauß zugrunde gelegt wurde.
Bezogen auf diese Normalbereiche sind zum Vergleich auch die prozentualen BMC-Wertverteilungen der Hyperthyreose-Patientinnen und der euthyreoten Adenom-Patientinnen dargestellt.

4.2.4. Direkter Vergleich der euthyreoten Adenom-Patientinnen und der Hyperthyreose-Patientinnen bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte

In einem direkten Vergleich der BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen wurden die euthyreoten Adenom-Patientinnen den Hyperthyreose-Patientinnen gegenüber gestellt. Aus den Ergebnissen der zu diesem Zweck durchgeführten t-Tests geht - wie aus Tabelle 5 ersichtlich - hervor, daß sich die beiden Patientinnengruppen sowohl bei den mittleren Calcaneus-BMC-Werten als auch bei den mittleren Ulna-BMC-Werten statistisch signifikant voneinander unterscheiden.

Vergleich der BMC-Werte von euthyreoten Adenompatientinnen und Hyperthyreosepatietinnen

Alter in Jahren	Euth. Adenompatientinnen				Hyperthyreosepatientinnen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC-Werte Ulna											
35 A	0,53		0,10	13	0,43		0,10	69	3,31	80	ja	0,001
	BMC-Werte Calcaneus											
35 A	184,69		25,41	13	145,14		32,12	69	4,19	80	ja	0,001
	BMC-Werte Ulna											
50 A	0,53		0,10	12	0,41		0,09	58	3,96	68	ja	0,001
	BMC-Werte Calcaneus											
50 A	185,73		26,25	12	139,26		28,36	58	5,23	68	ja	0,001

Tab.5 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von euthyreoten Adenom-Patientinnen und altersentsprechenden Hyperthyreose-Patientinnen miteinander verglichen wurden.

Die Säulendiagramme der Abbildung 21 sollen verdeutlichen, daß die BMC-Mittelwerte der euthyreoten Adenom-Patientinnen über denen der Hyperthyreose-Patientinnen liegen, wie die t-Teste erwiesen.

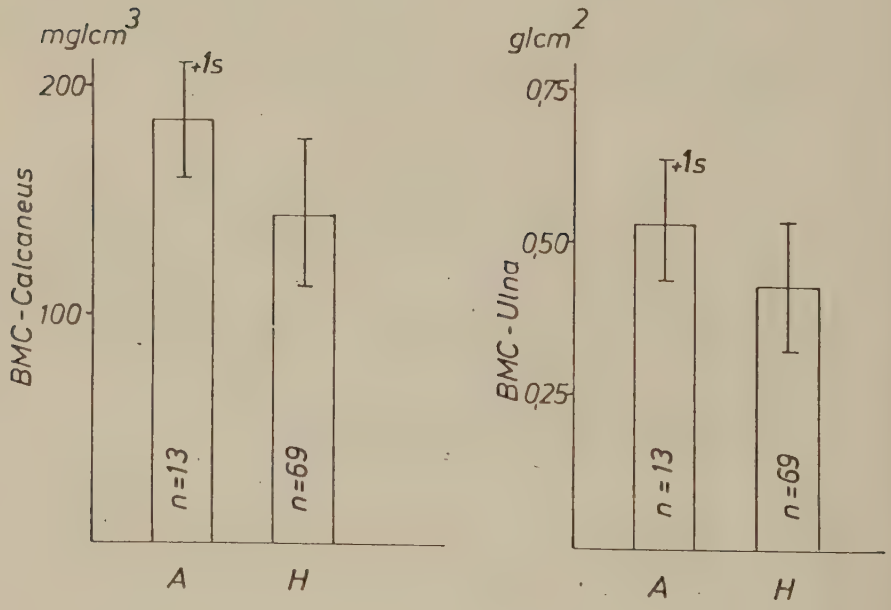

Abb.21: Vergleich der BMC-Mittelwerte von Ulna und Calcaneus zwischen euthyreoten Adenom-Patientinnen (A) und Hyperthyreose-Patientinnen (H). Zusätzlich sind die Standardabweichungen dargestellt.

4.3. Untersuchungen zur Beeinflussung der bisherigen Ergebnisse durch die Menopause

Da ein Großteil der untersuchten Patientinnen über 50 Jahre alt war und einige Untersucher (54, 55) gerade für diese Personengruppe eine im Klimakterium auftretende Osteoporose postulieren, mußte geprüft werden, ob die bisherigen Ergebnisse möglicherweise durch diesen Umstand überlagert wurden. Zunächst wurde überprüft, ob Patientinnen, die schon im Klimakterium standen, bei gleicher Grunderkrankung im Mittel niedrigere BMC-Werte besaßen als Patientinnen, die noch vor dem Klimakterium standen.
Da schon alle gemessenen euthyreoten Adenom-Patientinnen, nicht aber alle Hyperthyreose-Patientinnen in das Klimakterium eingetreten waren, eigneten sich nur letztere für den folgenden Vergleich:

4.3.1. Alle 45 - 60-jährigen Hyperthyreose-Patientinnen wurden, je nachdem ob ihre Menopause schon eingetreten war oder noch nicht, in zwei Gruppen unterteilt, deren mittlere BMC-Werte dann in t-Tests einander gegenüber gestellt wurden. Da die angesprochene Osteoporose aber möglicherweise erst mit einer bestimmten Latenz nach Beginn des Klimakteriums auftritt, wurden die 45 - 60 jährigen Hyperthyreose-Patientinnen auch noch nach verschieden langer Klimakteriumsdauer in jeweils 2 Gruppen aufgeteilt, deren mittlere BMC-Werte dann durch t-Tests verglichen wurden.
Die Gruppenunterteilung erfolgte zunächst in:

Hyperthyreosepatientinnen, die noch vor der Menopause stehen oder sie höchstens 1 Jahr hinter sich haben

und Hyperthyreosepatientinnen, deren Menopause schon mehr als 1 Jahr zurückliegt.

Zur Erfassung einer noch längeren Latenzzeit wurden die Hyperthyreose-Patientinnen zusätzlich wie folgt unterteilt:

Hyperthyreose-Patientinnen, deren Menopause noch nicht oder höchstens seit 5 Jahren eingetreten ist

und

Hyperthyreose-Patientinnen, die ihre Menopause schon vor mehr als 5 Jahren hatten.

Die Ergebnisse der zwischen den mittleren BMC-Werten dieser Gruppenpaare durchgeführten t-Tests sind aus Tabelle 6 und 7 ersichtlich.

B M C - Werte U l n a
Hyperthyreose Patientinnen

Alter in Jahren	Menopause noch nicht eingetreten				Menopause eingetreten				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
45 A 60	0,54		0,07	3	0,48		0,08	21	1,37	21	nein	- - -
	Menopause noch nicht oder höchstens vor 1 Jahr eingetreten				Menopause vor mehr als 1 Jahr eingetreten							
45 A 60	0,53		0,08	5	0,47		0,08	18	1,48	21	nein	- - -
	Menopause noch nicht oder höchstens vor 5 J. eingetreten				Menopause vor mehr als 5 Jahren eingetreten							
45 A 60	0,49		0,10	10	0,48		0,07	14	0,48	22	nein	- - -

Tab.6 zeigt die Ergebnisse der t-Tests mit deren Hilfe die BMC-Ulna-Mittelwerte und Standardabweichungen 45 - 60-jähriger Hyperthyreose-Pateintinnen mit unterschiedlich lange zurückliegender Menopause verglichen wurden. Die Einzelheiten über die Klimakteriumsdauer der verglichenen Gruppen können der Tabelle entnommen werden.

B M C - Werte C a l c a n e u s
Hyperthyreose Patientinnen

Alter in Jahren	Menopause noch nicht eingetreten				Menopause eingetreten				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
45 A 60	170,17		24,17	3	152,76		33,50	21	0,68	21	nein	- - -
	Menopause noch nicht oder höchstens vor 1 Jahr eingetreten				Menopause vor mehr als 1 Jahr eingetreten							
45 A 60	150,84		24,82	5	151,60		34,60	18	0,49	21	nein	- - -
	Menopause noch nicht oder höchstens vor 5 J. eingetreten				Menopause vor mehr als 5 Jahren eingetreten							
45 A 60	149,19		37,34	10	159,04		29,49	14	0,72	22	nein	- - -

Tab.7 zeigt die Ergebnisse der t-Tests mit deren Hilfe die BMC-Calcaneus-Mittelwerte und Standardabweichungen 45 - 60-jähriger Hyperthyreose-Patientinnen mit unterschiedlich lange zurückliegender Menopause verglichen wurden. Die Einzelheiten über die Klimakteriumsdauer der verglichenen Gruppen können der Tabelle entnommen werden.

Aus der Tatsache, daß keiner der durchgeführten t-Tests statistisch signifikant ausfiel, kann gefolgert werden, daß im mittleren BMC von Ulna und Calcaneus kein Unterschied zwischen den 45 bis 60-jährigen Hyperthyreose-Patientinnen ohne und denen mit eingetretenem Klimakterium besteht. Dies ändert sich auch nicht, wenn man eventuelle Latenzzeiten für den Eintritt der Osteoporose berücksichtigt. Es scheint, daß der Einfluß des Klimakteriums auf den BMC-Gehalt bei den untersuchten Patientinnen gegenüber dem Einfluß der Hyperthyreose kaum Gewicht besitzt.

4.3.2. Im vorigen Abschnitt wurden an den Hyperthyreose-Patientinnen der Einfluß des Klimakteriums auf die BMC-Werte bei einheitlicher Grunderkrankung untersucht. Im folgenden Abschnitt hingegen wird geprüft, ob zwei verschiedene Grunderkrankungen - Hyperthyreose und euthyreotes autonomes Adenom - auch dann die BMC-Werte verschieden beeinflussen, wenn alle verglichenen Patienten zusätzlich dem Einfluß des Klimakteriums unterliegen. Zu diesem Zweck wurden alle 45 - 60-jährigen, schon im Klimakterium befindlichen, Hyperthyreose-Patientinnen und euthyreoten Adenom-Patientinnen auf ihre mittleren BMC-Werte hin in t-Tests verglichen. Die dabei ermittelten t-Werte können aus der Tabelle 8 entnommen werden.

Alter in Jahren	Adenom-Patientinnen euthyreot. Menopause eingetreten				Hyperthyreose-Patientinnen Menopause eingetreten				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	:	s	N	$\bar{x}$	:	s	N				
	BMC-Werte Ulna											
45 A 60	0,56		0,09	7	0,48		0,08	21	2,22	26	ja	0,025
	BMC-Werte Calcaneus											
45 A 60	179,23		19,84	7	152,76		33,50	21	1,96	26	ja	0,05

Tab. 8 enthält die Ergebnisse der t - Tests, mit deren Hilfe die BMC - Mittelwerte und Standardabweichungen von euthyreoten Adenom - Patientinnen und Hyperthyreose - Patientinnen miteinander verglichen wurden, wobei alle Frauen zwischen 45 und 60 Jahre alt waren und sich bereits im Klimakterium befanden.

Die Ergebnisse bestätigen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % , was schon in Abschnitt 4.2.4. gefunden wurde. Die BMC-Werte der euthyreoten Adenom - Patientinnen sind statistisch signifikant größer als die von Hyperthyreose - Patientinnen - sowohl an Ulna als auch an Calcaneus. Da die Einflußgröße Menopause auf beide verglichene Gruppen einwirkte, kann sie nicht mehr als Einwand gegen die gefundenen Resultate angeführt werden.

4.4. Abhängigkeit der Ulna - und Calcaneus - BMC - Meßwerte von der Hyperthyreosedauer

Da es nahezu unmöglich ist, den tatsächlichen Beginn der Hyperthyreose festzustellen, kann man sich entweder mit den ersten anamnestisch erfaßten Hyperthyreose-Hinweisen oder aber mit den ersten eindeutigen Labordaten behelfen. In dieser Untersuchung werden beide Definitionen nacheinander berücksichtigt.

4.4.1. Untersuchungen zu dieser Frage unter Verwendung der anamnestisch erfaßten Hyperthyreosedauer.

Zunächst wurde die anamnestische Hyperthyreosedauer als Zahl der Monate ermittelt, die vom ersten anamnestisch erfaßten Auftreten klinischer Hyperthyreosezeichen bis zum Zeitpunkt der BMC-Messung vergangen waren. Mit den Logarithmen der so bestimmten Hyperthyreosedauer wurden dann die dazugehörigen BMC-Einzelwerte von Ulna und Calcaneus korreliert, da ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Dauer der Hyperthyreose und der Höhe der BMC-Werte vermutet wurde. Außerdem wurden nach der Formel

$$\frac{\text{BMC-Normalwert} - \text{BMC-Einzelwert}}{\text{BMC-Normalwert}}$$

auch die prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Mittelwerten der alters- und geschlechtsentsprechenden Normalbevölkerung (BMC-Normalwerte) berechnet. Diese prozentualen Abweichungen wurden ebenfalls mit den Logarithmen der dazugehörigen anamnestischen Hyperthyreosedauer korreliert. Die Ergebnisse dieser Korrelationsberechnungen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Korrelation folgender Größen:	N	Korrelations-Koeffizient	Signifikanz
F r a u e n :			
B M C - Ulna mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	69	r = - 0,14	- - -
B M C - Calcaneus mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	69	r = - 0,35	0,01
% Abw.v.d.BMC -Normalw. Ulna mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	69	r = + 0,13	- - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Calcaneus mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	69	r = + 0,33	0,01
M ä n e r :			
B M C - Ulna mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	14	r = - 0,12	- - -
B M C - Calcaneus mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	14	r = - 0,20	- - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Ulna mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	14	r = + 0,16	- - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Calcaneus mit Log.der anamnest.Hyperth.Dauer	14	r = + 0,17	- - -

Tab.9 enthält die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen, die bei Hyperthyreose-Patientinnen und -Patienten zwischen den BMC-Werten bzw. deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Normalwerten und dem log. der anamnestischen Hyperthyreosedauer durchgeführt wurden.

Aus vorstehender Tabelle 9 ist ersichtlich, daß bei den Frauen die BMC-Calcaneus-Werte negativ signifikant und die prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten entsprechend positiv signifikant mit den Logarithmen der anamnestischen Hyperthyreosedauer korrelieren. Dies legt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 % den Schluß nahe, daß die BMC-Calcaneus-Werte exponentiell mit der anamnestischen Hyperthyreosedauer bzw. linear mit deren Logarithmus abnehmen. Für die prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten gilt entsprechend, daß sie exponentiell mit der anamnestischen Hyperthyreosedauer bzw. linear mit deren Logarithmus zunehmen. Für die Ulna-Werte und die Calcaneus-Werte waren die Korrelations-Koeffizienten trotz ähnlicher Tendenz statistisch nicht signifikant.

Auf den folgenden Seiten sind in Abbildung 22 und 23 die beiden statistisch signifikanten Korrelationen samt Regressionsgeraden dargestellt.

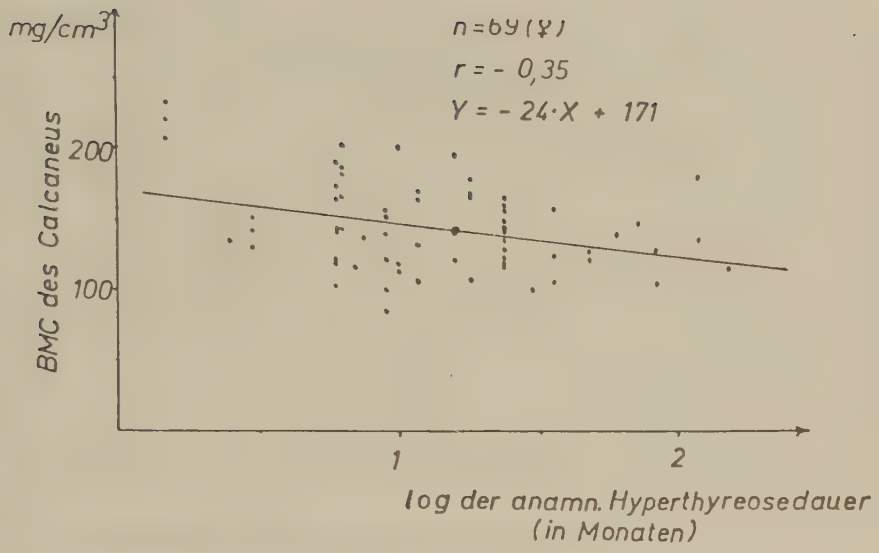

Abb.22: Darstellung der BMC-Calcaneus-Werte in Abhängigkeit vom log. der anamnestisch erfaßten Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreose-Patientinnen. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

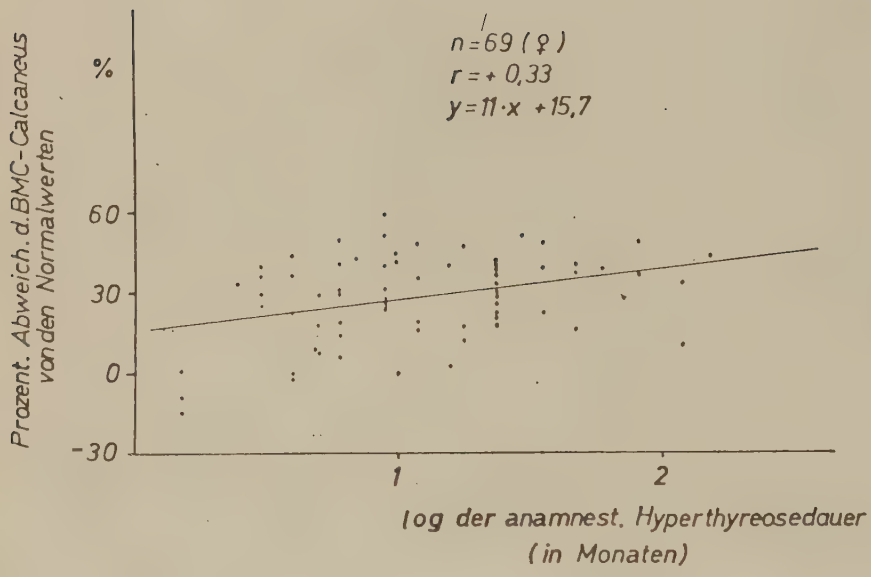

Abb.23: Darstellung der prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den entsprechenden BMC-Normalwerten in Abhängigkeit vom log. der anamnestischen Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreose-Patientinnen. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

In beiden Abbildungen wird deutlich, daß selbst bei Patientinnen mit ähnlich langer Hyperthyreosedauer sowohl die BMC-Einzelwerte als auch deren prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten teilweise beträchtlich streuen. Um diese Streuung bei der vorliegenden Fragestellung zu berücksichtigen, wurden Patienten mit vergleichbarer Hyperthyreosedauer zu Gruppen zusammengefaßt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Patientenzahl und das durchschnittliche Alter pro Gruppe ähnlich waren. Die Bereiche waren im einzelnen:

Bei den Frauen : 0 - 4, 4 - 8, 8 - 16, 16 - 32, 32 - 64 Monate,

Bei den Männern: 0 - 8, 8 - 24 Monate.

Von diesen Gruppen wurden die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen an Ulna und Calcaneus berechnet. Ebenso wurden auch die prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten gemittelt. Getrennt nach Frauen und Männern wurden diese Werte für die einzelnen Gruppen in den Säulendiagrammen der Abbildungen 24 und 25 dargestellt, die auf den nächsten Seiten folgen.

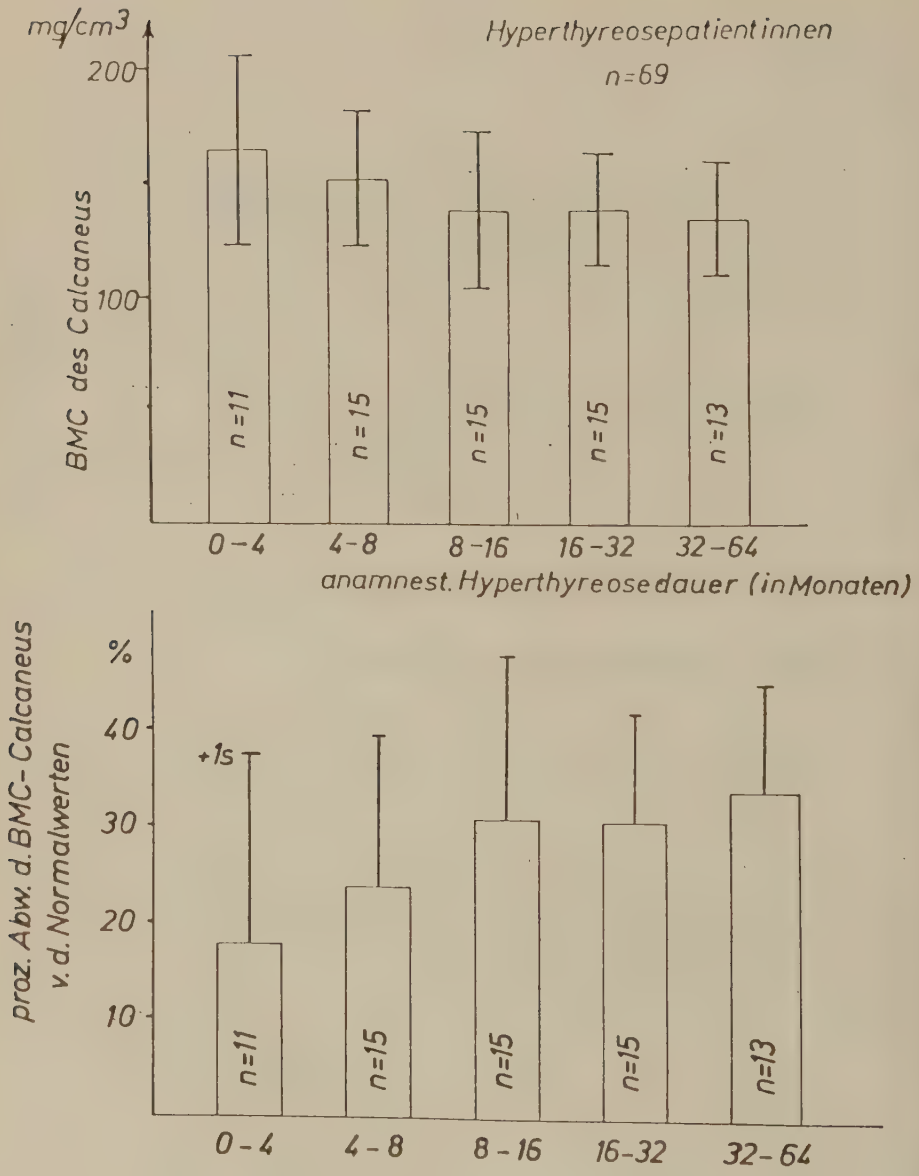

Abb.24a: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit verschieden langer anamnestischer Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Calcaneus-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Calcaneus-Normalwerten miteinander verglichen.

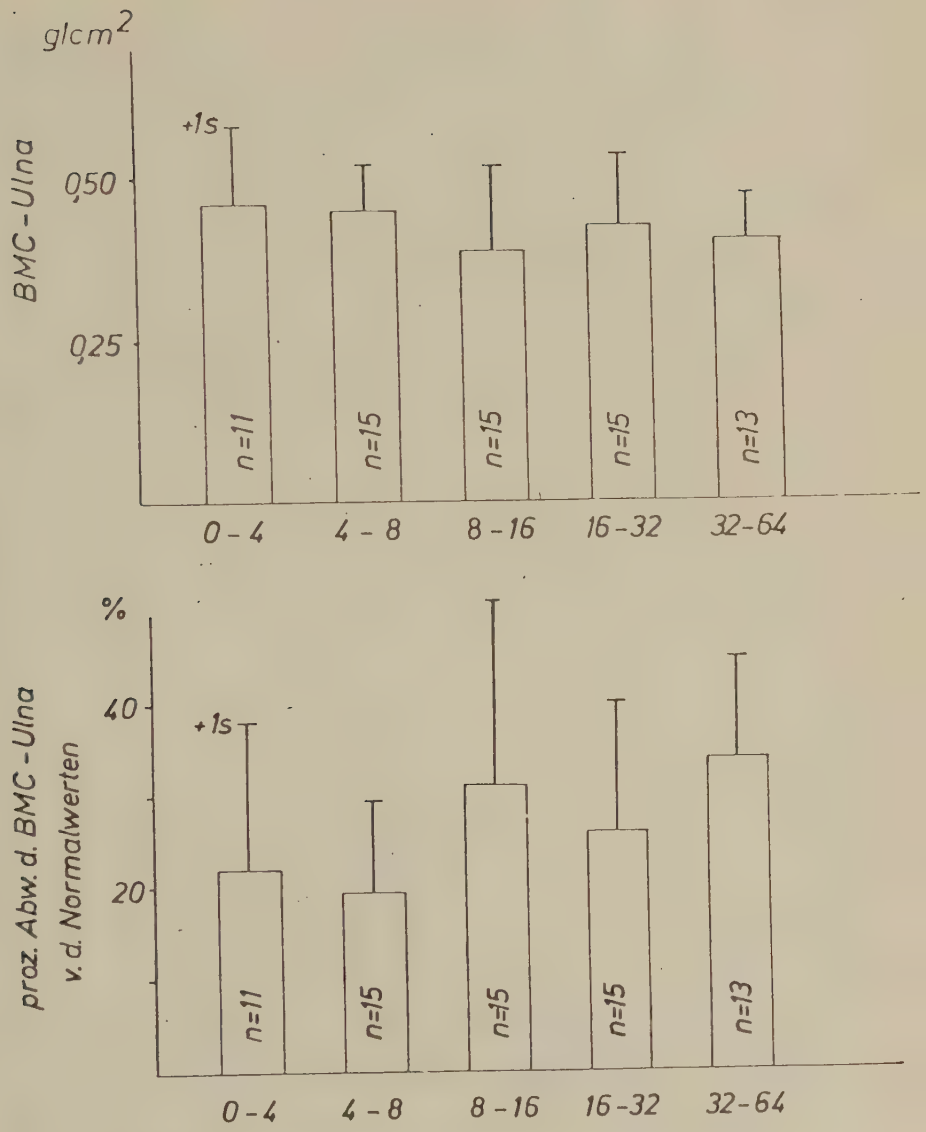

Abb.24b: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit verschieden langer anamnestischer Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Ulna-Normalwerten miteinander verglichen.

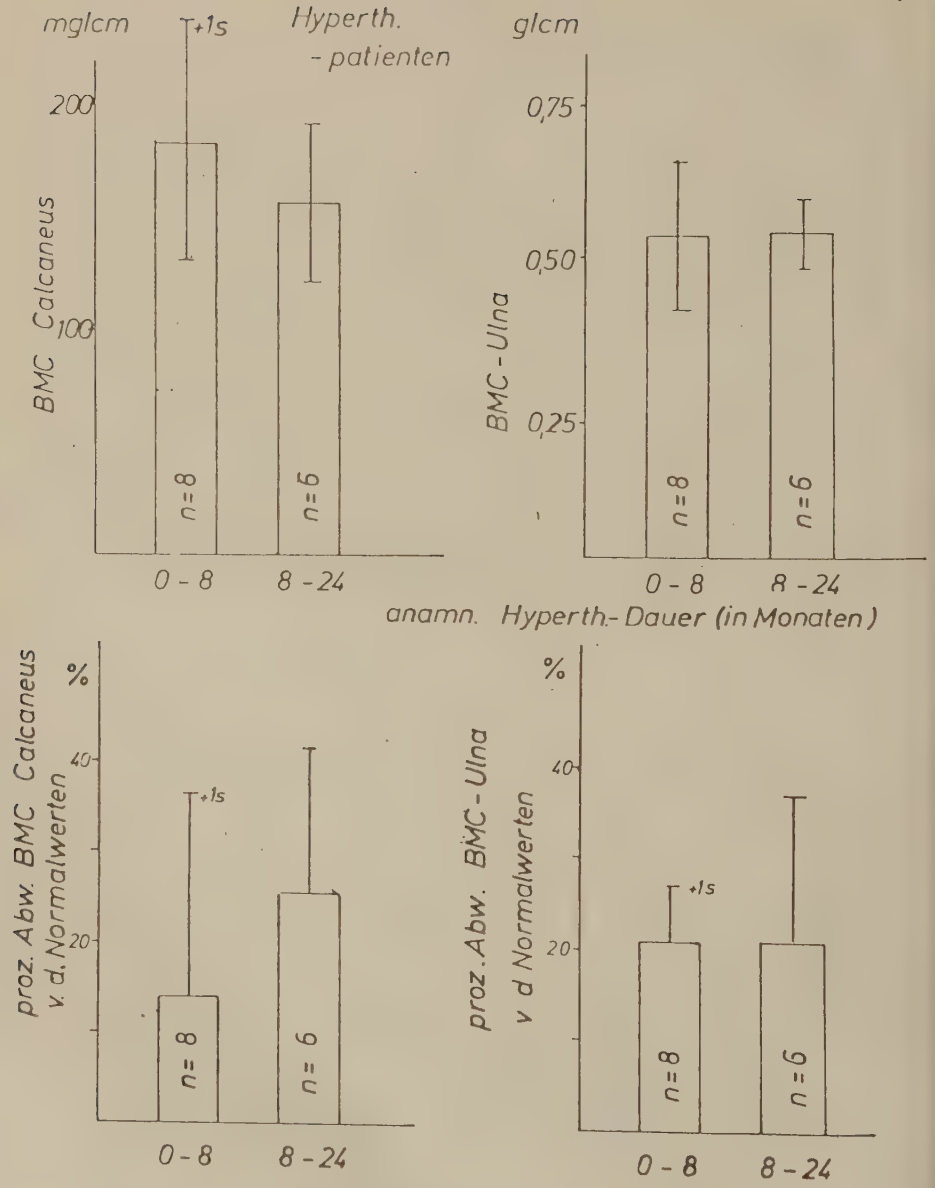

Abb.25: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patienten mit unterschiedlich langer anamnestischer Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Calcaneus- und -Ulna-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Normalwerten miteinander verglichen.

In beiden Abbildungen nehmen die BMC-Calcaneus-Mittelwerte mit zunehmender anamnestischer Hyperthyreose-Dauer deutlich ab, während ihre prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten entsprechend ansteigen. Für die Ulna-Werte trifft dies nicht zu.
Zusätzlich fanden mit Hilfe von t-Tests Vergleiche zwischen der Gruppe mit der kürzesten und der mit der längsten anamnestischen Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Werte und bezüglich ihrer prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten statt. Die Ergebnisse der zu diesem Zwecke durchgeführten t-Tests können der Tabelle 10 und 11 entnommen werden.

Hyperthyreose Patientinnen
Dauer der Hyperthyreose anamnestisch erfaßt

Alter in Jahren	Hyperthyreosedauer 0 - 4 Monate				Hyperthyreosedauer 32 - 64 Monate				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Werte Ulna											
35 A	0,46		0,12	11	0,42		0,07	13	1,18	22	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
35 A	165,41		42,13	11	134,87		23,42	13	2,24	22	ja	0,025
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
35 A	21,76		16,62	11	25,75		11,91	13	0,68	22	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
35 A	18,01		20,65	11	32,79		11,72	13	2,20	22	ja	0,025

Tab.10 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit einer anamnestischen Hyperthyreosedauer von 0 - 4 Monaten und von Hyperthyreose-Patientinnen mit einer Hyperthyreosedauer von 32 - 64 Monaten einander gegenübergestellt wurden.

Hyperthyreose Patienten
Dauer der Hyperthyreose anamnestisch erfaßt

Alter in Jahren	Hyperthyreosedauer 0 - 8 Monate				Hyperthyreosedauer 8 - 24 Monate				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	'	s	n	$\bar{x}$	'	s	n				
	BMC - Werte Ulna											
40 A	0,55		0,06	8	0,54		0,12	6	0,20	12	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
40 A	184,55		52,46	8	157,58		34,82	6	1,09	12	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
40 A	20,80		6,09	8	21,14		15,82	6	0,06	12	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
40 A	14,01		22,28	8	25,22		16,07	6	1,04	12	nein	- - -

Tab. 11 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patienten mit einer anamnestischen Hyperthyreosedauer von 0 - 8 Monaten und von Hyperthyreose-Patienten mit einer Hyperthyreosedauer von 8 - 24 Monaten miteinander verglichen wurden.

Die Resultate zeigen, daß bei den Frauen die mittleren BMC-Calcaneus-Werte der Gruppe mit der kürzesten anamnestischen Hyperthyreosedauer statistisch signifikant höher sind als die der Gruppe mit der längeren Hyperthyreosedauer. Für die prozentuale Abweichung von den BMC-Normalwerten gilt entsprechend das Umgekehrte. Diese Tatsache unterstreicht die Erkenntnisse, die schon bei den Korrelationsberechnungen dieses Abschnitts gefunden wurden.

4.4.2. Untersuchungen zur Abhängigkeit der Ulna- und Calcaneus-BMC-Werte von der Hyperthyreose-Dauer unter Verwendung der diagnostisch gesicherten.

Die im vorangegangenen Abschnitt verwendete anamnestische Hyperthyreosedauer war in ihrer Ermittlung doch stark vom persönlichen Erinnerungsvermögen der Patienten abhängig. Deshalb wurde zusätzlich die objektivierbarere diagnostisch gesicherte Hyperthyreosedauer bestimmt, obgleich sie sicher kürzer als die wahre Hyperthyreosedauer war.
Ausgangspunkt für die Berechnung der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer war das Erhebungsdatum der jeweils ersten erhöhten Schilddrüsen -Hormonwerte. Der von diesem Tag bis zum BMC-Meßtag verstrichene Zeitraum war dann die im Folgenden verwendete diagnostisch gesicherte Hyperthyreosedauer. Sie wurde in Monaten angegeben.

Auch in diesem Abschnitt wurden zunächst die BMC-Einzelwerte von Ulna und Calcaneus mit den entsprechenden Logarithmen der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer korreliert, um zu überprüfen, ob die BMC-Einzel - werte mit dieser Hyperthyreosedauer ähnlich exponentiell abnehmen wie mit der anamnestisch erfaßten.
Für die prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten wurden die entsprechenden Berechnungen - ebenfalls getrennt nach Frauen und Männern - durchgeführt. Die Ergebnisse der Korrelationsrechnungen können der Tabelle 12 entnommen werden.

Korrelation folgender Größen:	N	Korrelations-Koeffizient	Signifikanz
F r a u e n :			
B M C - Ulna mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	69	r = - 0,11	- - - -
B M C - Calcaneus mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	69	r = - 0,28	0,05
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Ulna mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	69	r = + 0,09	- - - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Calcaneus mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	69	r = + 0,28	0,05
M ä n n e r :			
B M C - Ulna mit Log.der diagnost.Hyperth-Dauer	14	r = - 0,41	- - - -
B M C - Calcaneus mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	14	r = - 0,53	0,05
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Ulna mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	14	r = + 0,35	- - - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Calcaneus mit Log.der diagnost.Hyperth.Dauer	14	r = + 0,64	0,025

Tab.12 enthält die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen, die bei Hyperthyreose-Patientinnen und -Patienten zwischen den BMC-Werten bzw. deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Normalwerten und dem log. der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer durchgeführt wurden.

Nach diesen Tabellen darf mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen werden, daß die BMC-Calcaneus-Werte von Frauen und Männern exponentiell mit der diagnostisch gesicherten Hyperthyreose-Dauer abnehmen, bzw. linear mit dem Logarithmus abfallen.
Für die prozentuale Abweichung der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten gilt umgekehrt, daß sie mit der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer exponentiell bzw. mit deren Logarithmus linear ansteigen.
Bei den Ulna-Werten zeigten die Korrelationskoeffizienten zwar eine ähnliche Tendenz, waren aber nicht signifikant, sodaß obige Aussage auf sie nicht angewendet werden darf.
In den Abbildungen 26, 27, 28 und 29 sind die signifikanten Korrelationen samt Regressionsgeraden zur besseren Verdeutlichung zusätzlich graphisch dargestellt.

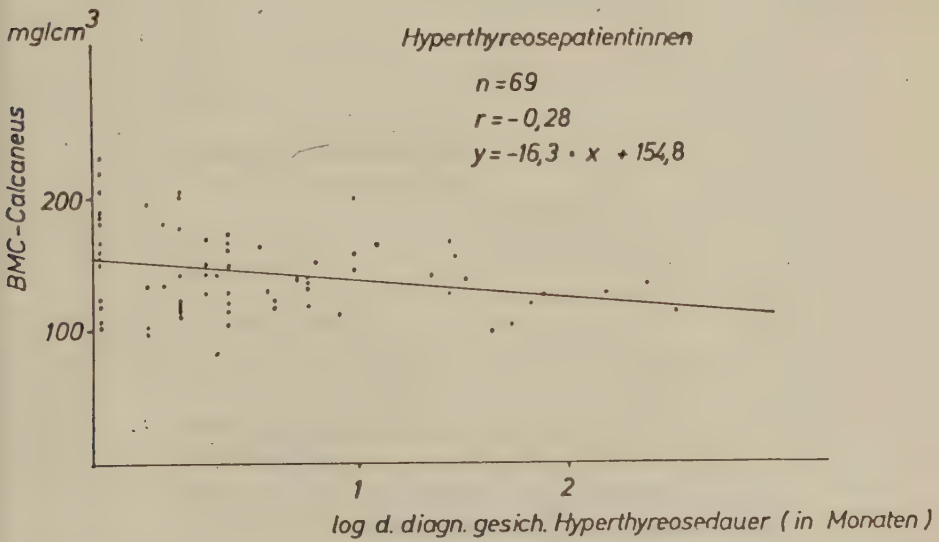

Abb.26: Darstellung der BMC-Calcaneus-Werte in Abhängigkeit vom log. der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreose-Patientinnen. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

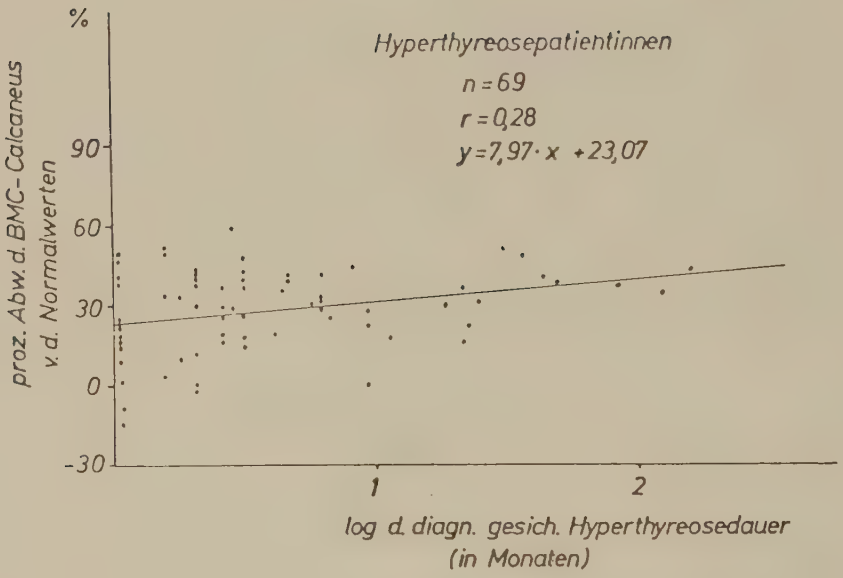

Abb. 27: Darstellung der prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den entsprechenden BMC-Normalwerten in Abhängigkeit vom log. der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreosepatientinnen. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

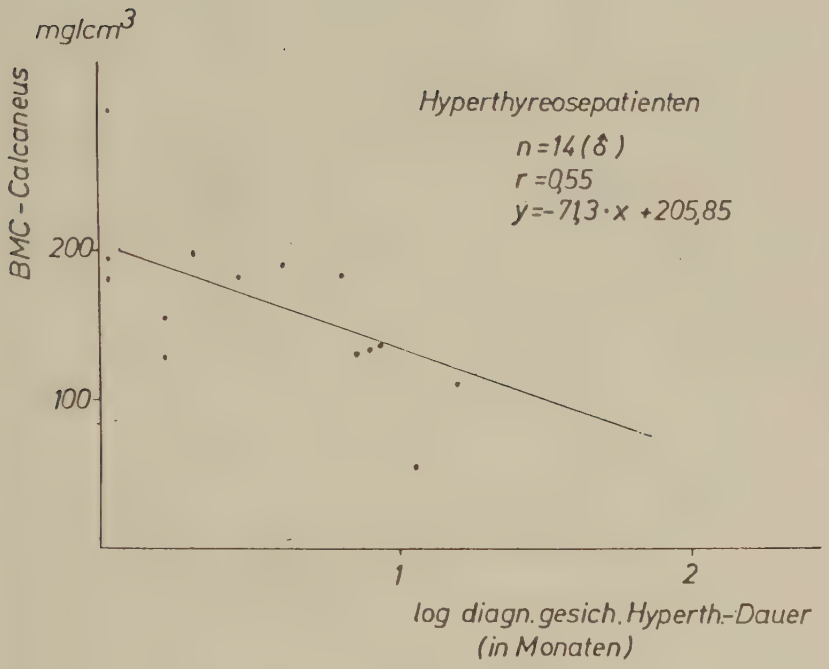

Abb.28: Darstellung der BMC-Calcaneus-Werte in Abhängigkeit vom log. der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreose-Patienten. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

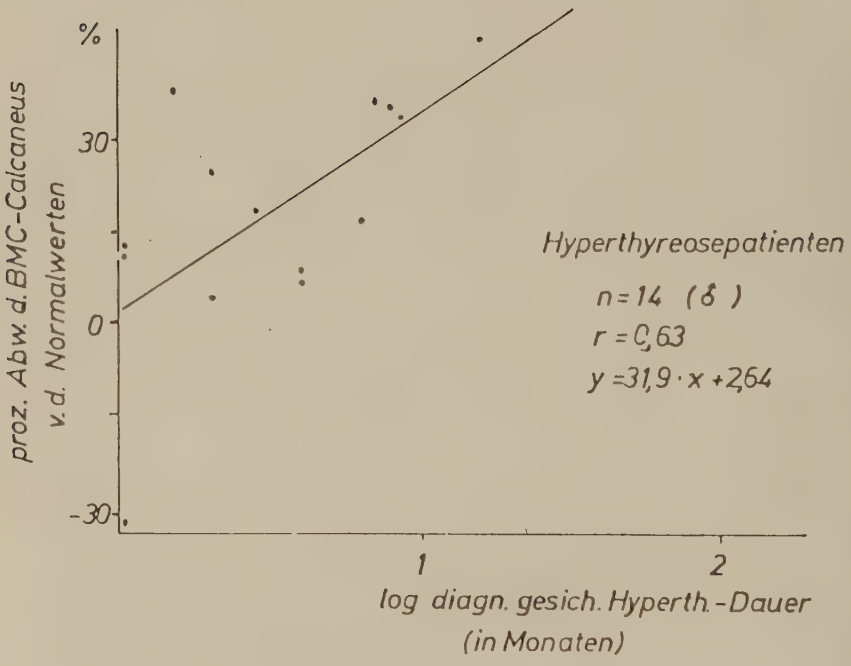

Abb.29: Darstellung der prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den entsprechenden BMC-Normalwerten in Abhängigkeit vom log. der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer (in Monaten) bei Hyperthyreosepatienten. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

Alle vorstehenden Abbildungen zeigen die teilweise deutliche Streuung der BMC-Einzelwerte, selbst von Patienten mit gleichlanger Hyperthyreosedauer. Um dies bei der vorliegenden Untersuchung berücksichtigen zu können, wurden Patienten mit ähnlich langer Hyperthyreosedauer in Gruppen zusammengefaßt, die an Mitgliederzahl und mittlerem Alter vergleichbar waren. Die diagnostisch gesicherte Hyperthyreosedauer der verschiedenen Gruppen reichte im einzelnen

bei den Frauen : von 0 - 1, 1 - 2, 2 - 4, 4 - 16.
16 - 128

bei den Männern: von 0 - 4, 4 - 16 Monaten.

Von den Gruppen dieser Bereiche wurden die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Auch für die prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten wurden die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen ermittelt.
Auf den folgenden Seiten sind in Abbildung 30 und 31 diese Mittelwerte und Standardabweichungen - getrennt nach Geschlecht - gegen die diagnostisch gesicherte Hyperthyreosedauer der zugehörigen Gruppen aufgetragen.

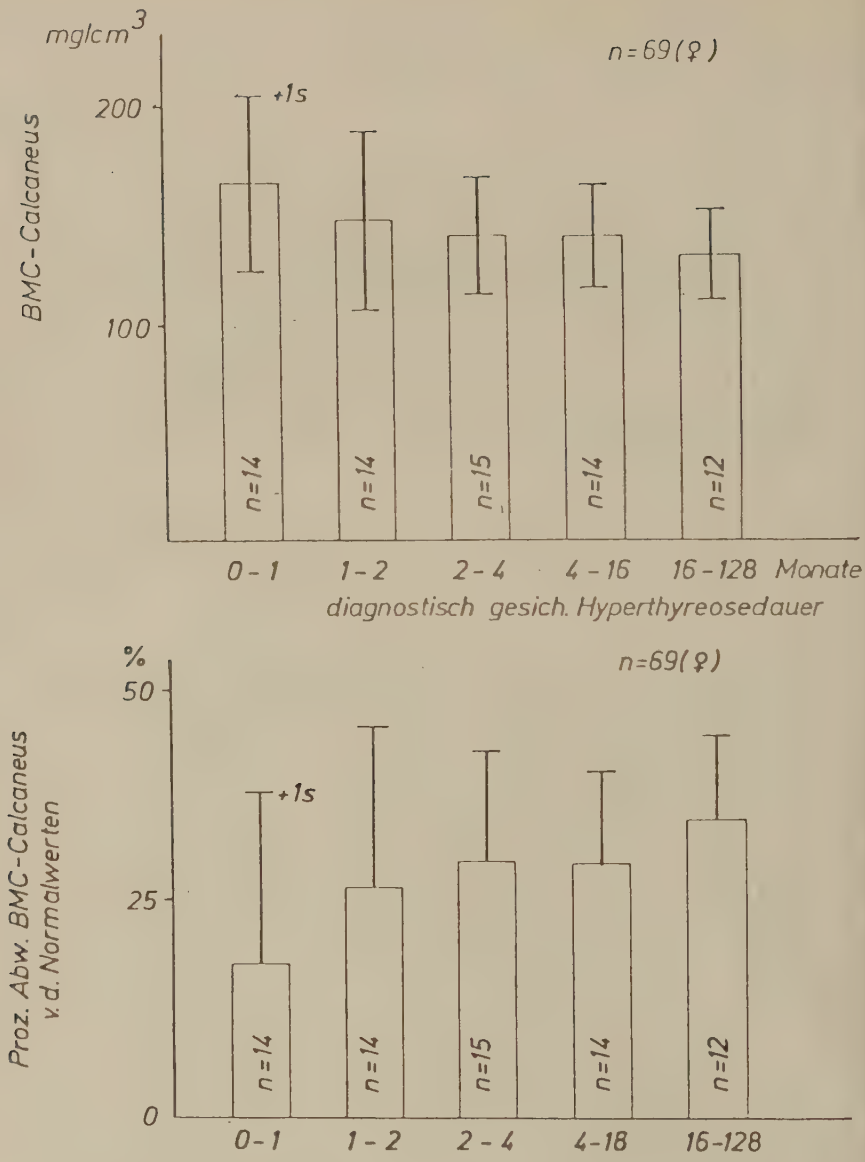

Abb.30a: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit verschieden länger diagnostisch gesicherter Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Calcaneus-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Calcaneus-Werten miteinander verglichen.

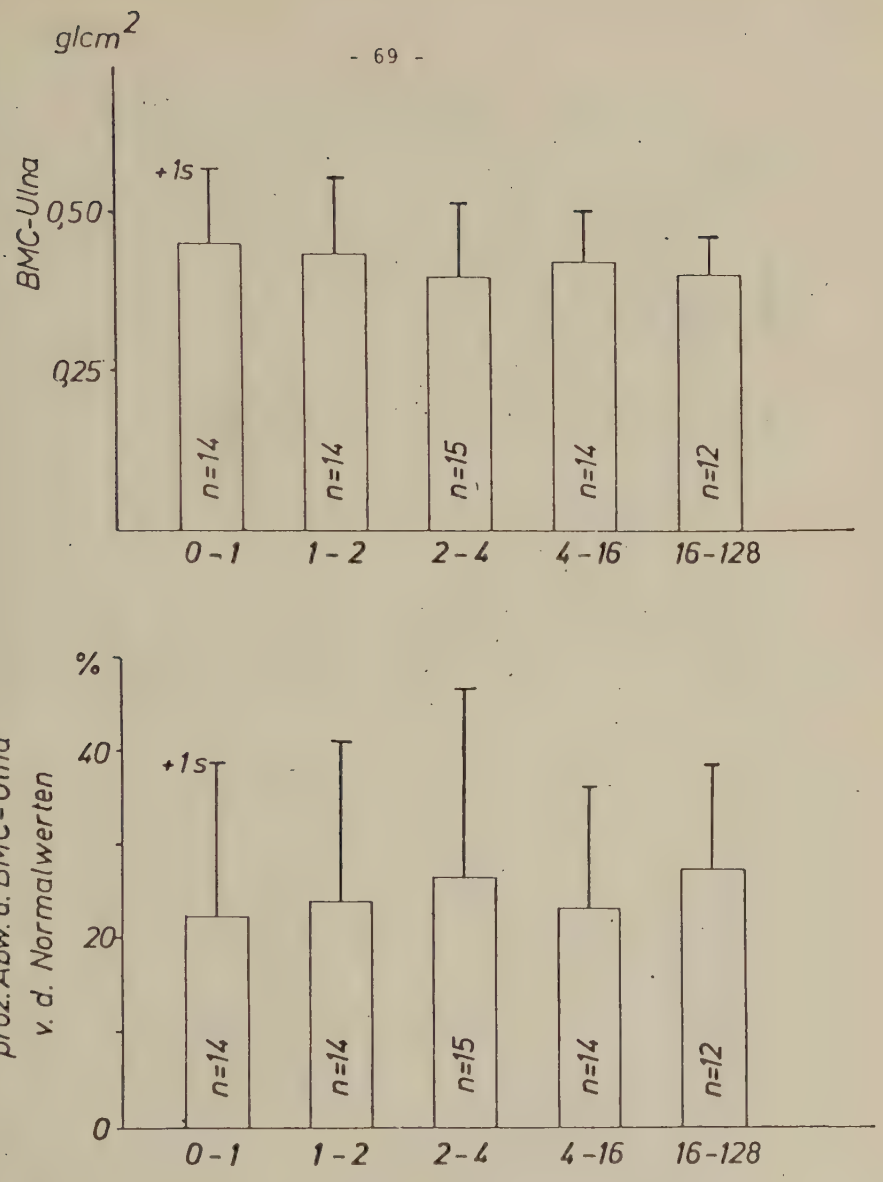

Abb.3ob: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit verschieden langer diagnostisch gesicherter Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Ulna-Normalwerten miteinander verglichen.

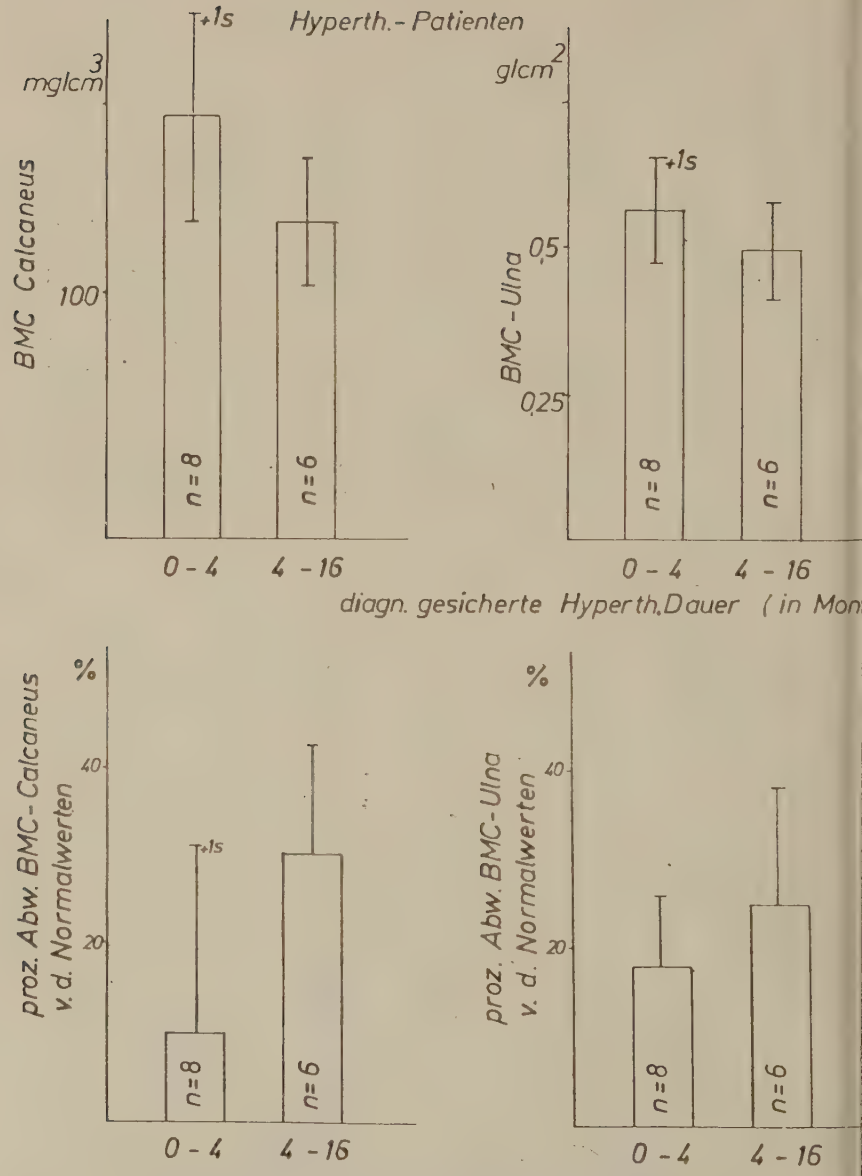

Abb.31: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patienten mit unterschiedlich langer diagnostisch gesicherter Hyperthyreosedauer bezüglich ihrer mittleren BMC-Calcaneus- und -Ulna-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den entsprechenden BMC-Normalwerten miteinander verglichen.

Aus diesen Abbildungen ist ersichtlich, daß - für Calcaneus deutlicher als für Ulna - die BMC-Mittelwerte der Gruppen mit zunehmender diagnostischer Hyperthyreosedauer abnehmen, während die Mittelwerte der prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten entsprechend zunehmen. Um dies statistisch zu überprüfen, wurden die BMC-Einzelwerte der Gruppen mit der kürzesten und der längsten diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer in t-Tests verglichen. Dasselbe geschah mit den prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten. Die Ergebnisse dieser t-Tests können aus Tabelle 13 und 14 entnommen werden.

Hyperthyreose Patientinnen
Dauer der Hyperthyreose diagnostisch gesichert

Alter in Jahren	Diagn. Hyperthyreosedauer 0 - 1 Monat				Diagn. Hyperthyreosedauer 16 - 128 Monate				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Werte Ulna											
35 A	0,46		0,12	14	0,41		0,06	12	1,18	24	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
35 A	164,76		40,83	14	130,57		20,04	12	3,64	24	ja	0,01
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw}$											
35 A	22,50		16,69	14	27,70		10,70	12	0,93	24	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw}$											
35 A	18,20		20,09	14	34,92		10,08	12	2,61	24	ja	0,01

Tab.13 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit diagn. gesicherter Hyperthyreosedauer von 0 - 1 Monat und von Hyperthyreose-Patientinnen mit einer diagn.gesicherten Hyperthyreosedauer von 16 - 128 Monaten einander gegenüber gestellt wurden.

Hyperthyreose Patienten
Dauer der Hyperthyreose diagnostisch gesichert

Alter in Jahren	Diagn. Hyperthyreosedauer 0 - 4 Monate				Diagn. Hyperthyreosedauer 4 - 16 Monate				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Werte Ulna											
40 A	0,57		0,09	8	0,51		0,09	6	1,29	12	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
40 A	192,86		47,91	8	146,50		29,60	6	2,08	12	ja	0,05
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw}$											
40 A	17,89		7,75	8	25,02		13,54	6	1,25	12	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw}$											
40 A	10,00		20,43	8	30,56		12,84	6	2,15	12	ja	0,05

Tab.14 enthält die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patienten mit einer diagn.gesicherten Hyperthyreosedauer von 0 - 4 Monaten und von Hyperthyreose-Patienten mit einer Hyperthyreosedauer von 4 - 16 Monaten einander gegenbüber gestellt wurden,

Wie wir sehen, bestätigen die Resultate der durchgeführten t-Tests was schon die Säulendiagramme vermuten ließen: Die BMC-Calcaneus-Mittelwerte der Gruppe mit der längeren diagnostischen Hyperthyreosedauer liegen statistisch signifikant unter den BMC-Calcaneus-Mittelwerten der Gruppe mit der kürzeren diagnostischen Hyperthyreosedauer. Für die prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den BMC-Calcaneus-Normalwerten gilt entsprechend, daß sie bei der Gruppe mit der längeren diagnostischen Hyperthyreosedauer höher sind als bei der Gruppe mit der kürzeren diagnostischen Hyperthyreosedauer. Diese Aussagen treffen sowohl für hyperthyreote Männer wie Frauen zu und unterstreichen die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen.

4.5. Unteruchungen zur Abhängigkeit der BMC- Werte von der Höhe des freien Schilddrüsenhormonspiegels (erfaßt als f T_4-Index)

Als Maß für die Höhe des freien Schilddrüsenhormonspiegels wurde der f T_4-Index verwendet. Er wird an der zweiten medizinischen Klinik der Universität München nach folgender Formel berechnet:

$T_4 \cdot f\,T_3 \cdot 100$ (Normbereich 2,0 - 3,8)

In der nachstehenden Untersuchung konnten daher nur Patienten berücksichtigt werden, deren T_4 und f T_3-Werte in obengenannter Klinik bestimmt worden waren. Der Berechnung wurden die jeweils maximalen Werte der letzten drei Monate vor BMC-Messung zugrundegelegt. Die Zahl der Männer, die obigen Bedingungen genügte, war für die statistischen Tests zu klein, sodaß diese Untersuchung nur an Hyperthyreosepatientinnen durchgeführt werden konnte.

Die BMC-Einzelwerte und deren prozentuale Abweichungen von den BMC-Normalwerten wurden zunächst mit den Logarithmen der entsprechenden f T_4-Indexwerte korreliert, da ein exponentieller Zusammenhang dieser Größen vermutet wurde. Die Ergebnisse dieser Korrelationsberechnungen können im einzelnen der umstehenden Tabelle 15 entnommen werden. Sie erlauben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 2,5 % die Annahme, daß die BMC-Calcaneus-Einzelwerte exponentiell mit steigendem f T_4-Index oder linear mit dessen Logarithmus abfallen. Für die prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten gilt entsprechend umgekehrt, daß sie mit steigendem f T_4-Index exponentiell bzw. mit dessen Logarithmus linear zunehmen.

Für die Ulna-Werte kann diese Aussage aufgrund der Korrelationsberechnungen nicht gemacht werden, da sie trotz ähnlicher Tendenz nicht signifikant waren.

Korrelation folgender Größen:	N	Korrelations-Koeffizient	Signifikanz
F r a u e n :			
B M C - Ulna mit Log.des f T_4-Index	40	r = - 0,09	- - -
B M C - Calcaneus mit Log.des f T_4-Index	40	r = - 0,40	0,025
% Abw.v.d.BMC-Normalw.Ulna mit Log. des f T_4-Index	40	r = + 0,13	- - -
% Abw.v.d.BMC-Normalw. Calcaneus mit Log.des f T_4-Index	40	r = + 0,39	0,025

Tab.15 enthält die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen, die bei Hyperthyreose-Patientinnen zwischen den BMC-Werten bzw. deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Nomalwerten und dem log. des f T_4-Indexes durchgeführt wurden.

Die beiden signifikanten Korrelationen der vorstehenden Tabelle sind auf der folgenden Seite in Abbildung 32 und 33 als Punktwolke mit zugehöriger Regressionsgeraden dargestellt.

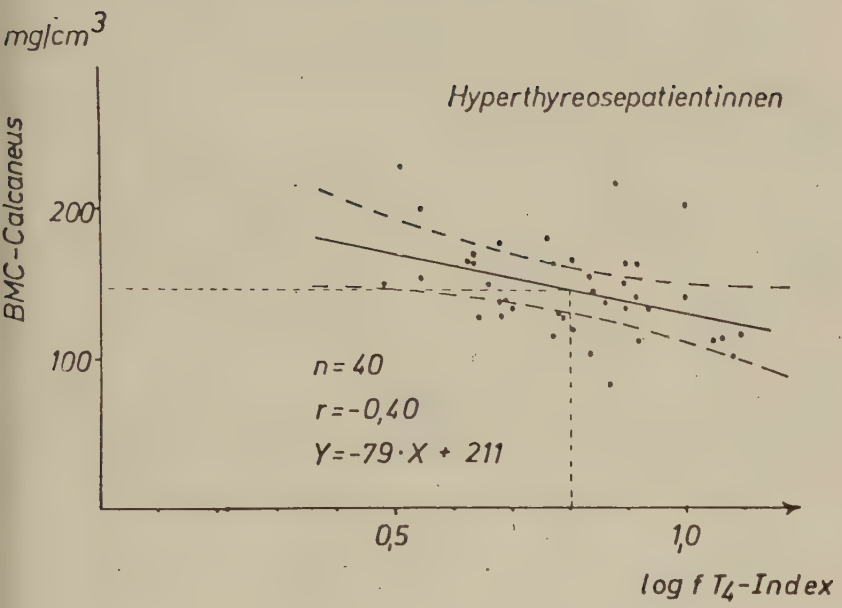

Abb.32: Darstellung der BMC-Calcaneus-Werte in Abhängigkeit vom log. des f T_4 -Indexes bei Hyperthyreose-Patientinnen. Zusätzlich ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

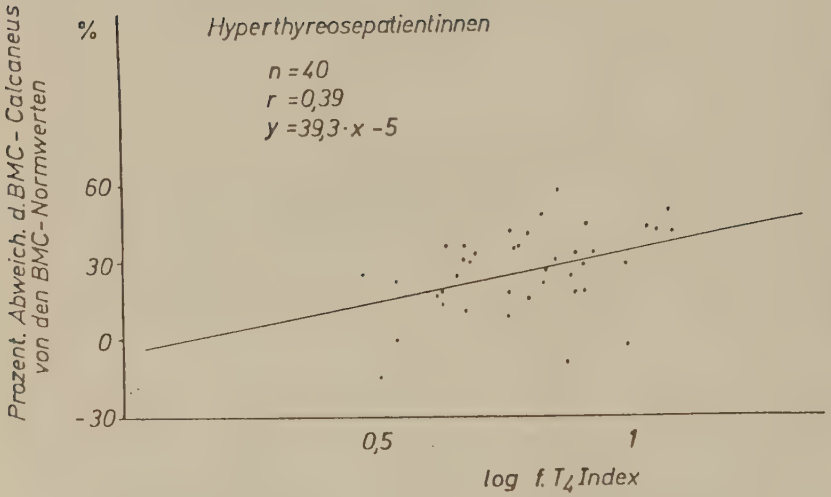

Abb.33: Darstellung der prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den entsprechenden BMC-Normalwerten in Abhängigkeit vom log. des f T_4 - Indexes bei Hyperthyreose-Patientinnen. Ergänzend ist die dazugehörige Regressionsgerade eingezeichnet.

Da in beiden Abbildungen aufgefallen war, daß sowohl die BMC-Einzelwerte als auch deren prozentuale Abweichungen von den BMC-Normalwerten selbst bei Patienten mit vergleichbarem f T_4-Index einer starken Steuung unterlagen, wurde zu deren Beurteilung folgendes Vorgehen gewählt:
Patientinnen mit ähnlichem f T_4-Index wurden zu Gruppen zusammengefaßt, deren BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen dann berechnet wurden. Mit den prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten dieser Gruppen wurde ebenso verfahren.
Die f T_4-Indexbereiche der einzelnen Gruppen reichten von: 3,5 - 5,5 , 5,5 - 7,5 , 7,5 - 11,5 (f T_4-Index)

Die Mittelwerte der BMC-Einzelwerte und der prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten wurden samt Standardabweichungen unter Angabe der f T_4-Indexbereiche in umstehender Abbildung 34 als Säulendiagramme dargestellt.

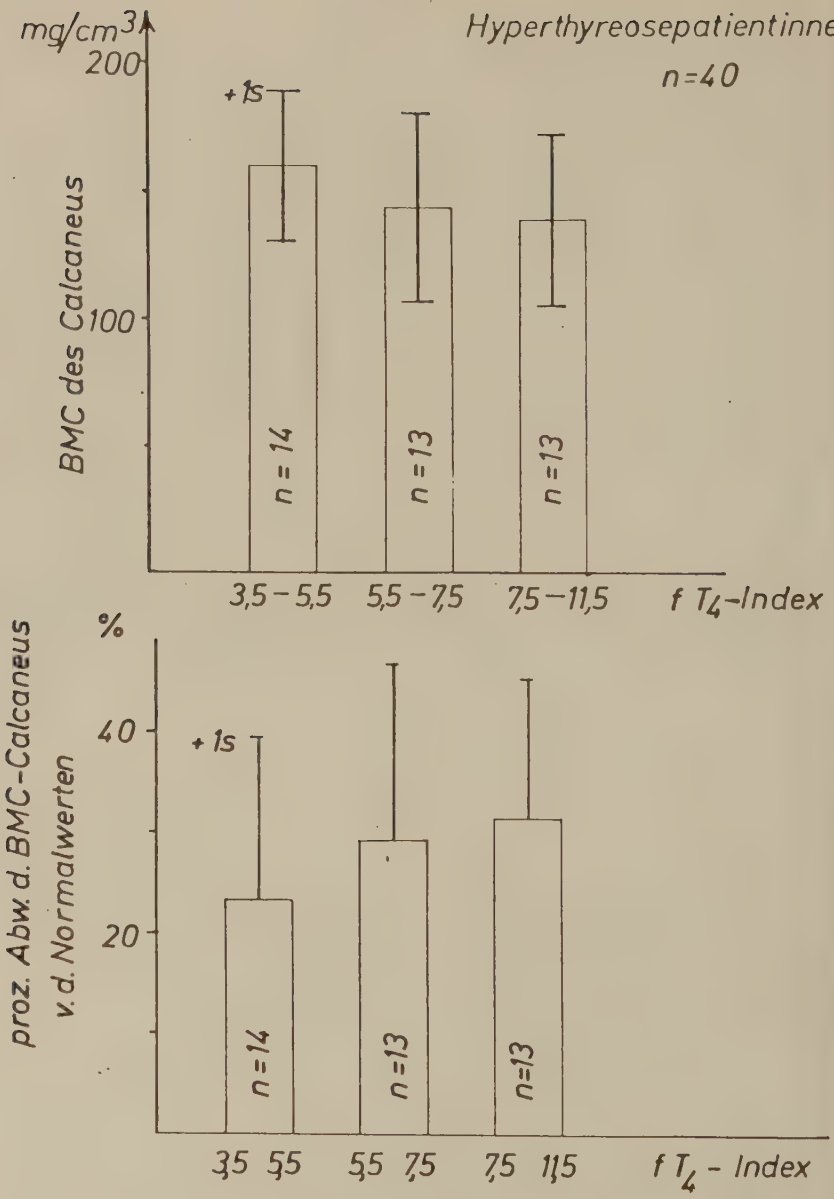

Abb.34a: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit unterschiedlich hohem f T_4-Index bezüglich ihrer mittleren BMC-Calcaneus-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Normalwerten miteinander verglichen.

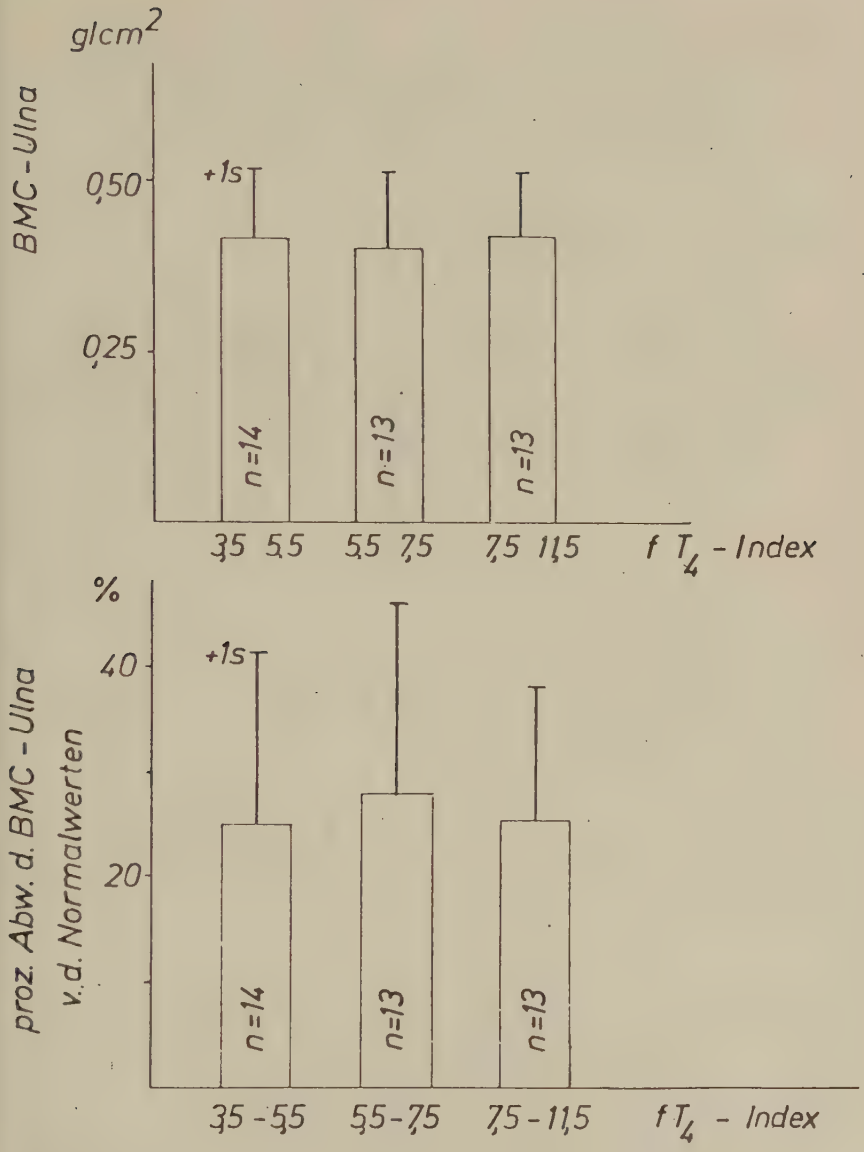

Abb.34b: In dieser Abbildung werden Gruppen von Hyperthyreose-Patientinnen mit unterschiedlich hohem f T_4-Index bezüglich ihrer mittleren BMC-Ulna-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Ulna-Normalwerten miteinander verglichen.

Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppe mit den niedrigsten und der mit den höchsten f T_4-Index-Werten durch t-Tests verglichen, deren Ergebnisse in nachstehender Tabelle 16 aufgeführt sind:

Hyperthyreose Patientinnen

Alter in Jahren	f T_4 - Index 3,5 - 5,5				f T_4 - Index 7,5 - 11,5				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Werte Ulna											
35 A	0,42		0,10	14	0,43		0,09	13	0,27	25	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
35 A	160,34		29,07	14	138,93		28,54	13	1,93	25	ja	0,05
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna - BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
35 A	24,93		16,37	14	25,21		12,96	13	0,05	25	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc. - BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
35 A	23,05		16,29	14	30,83		14,15	13	',32	25	nein	- - -

Tab. 16 enthält die Ergebnisse der t - Tests, mit deren Hilfe die BMC - Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose - Patientinnen mit einem f - T_4 - Index von 3,5 - 5,5 und von Hyperthyreose-Patientinnen mit einem f - T_4 - Index von 7,5 - 11,5 miteinander verglichen wurden.

Wie aus Tabelle 16 zu entnehmen ist, erwiesen die t - Tests bei den BMC - Calcaneus - Werten einen bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit dem niedrigsten und der mit dem höchstenf T_4 - Index. Dies unterstützt die Annahme, daß die BMC - Calcaneus - Werte mit steigendem f T_4 - Index in ihrer Höhe abnehmen, während diese Aussage für die BMC - Ulna - Werte nicht zutrifft. Man kann also sagen, daß die BMC - Calcaneus - Werte und deren prozentuale Abweichungen von den BMC - Normalwerten mit zunehmendem Index der freien Schilddrüsenhormone ab- bzw. zunehmen, und zwar exponentiell, wie die Korrelationsrechnungen erwiesen.

4.6. Untersuchungen zur Abhängigkeit der BMC-Werte vom Ausprägungsgrad der klinischen Hyperthyreosezeichen.

Zu diesem Zweck wurden die Hyperthyreose-Patientinnen - nur bei ihnen ergaben sich ausreichend große Gruppen - nach dem Ausprägungsgrad ihrer klinischen Hyperthyreosezeichen folgendermaßen unterteilt:
Klinische Hyperthyreosezeichen kaum vorhanden (+)
Klinische Hyperthyreosezeichen mittelmäßig ausgeprägt (++)
Klinische Hyperthyreosezeichen stark ausgeprägt (+++)

Grundlage für die Zuteilung zu einer dieser Gruppen war eine durch erfahrene Untersucher erfolgte Beurteilung der Patienten, die aus den Krankengeschichten ersichtlich war. Alle verglichenen Patientinnen waren mindestens 50 Jahre alt und seit mehr als 1 Monat diagnostiziert, um Überlagerungen durch Alterseinflüsse und Hyperthyreosedauer zu vermeiden. Es wären sonst in der Gruppe mit den kaum vorhandenen Hyperthyreosezeichen unverhältnismäßig viele junge und erst kurz erkrankte Hyperthyreose-Patientinnen vertreten gewesen, was womöglich zu einer Ergebnisverfälschung geführt hätte. Auf dieses Problem wurde schon in Abschnit 4.1. näher eingegangen.
Die BMC-Mittelwerte und die Mittelwerte der prozentualen Abweichungen von den BMC-Normalwerten wurden samt Standardabweichungen in t-Tests zwischen einzelnen Gruppen verglichen. Die Resultate dieser Berechnungen können den Tabellen 17 - 19 entnommen werden.

Hyperthyreose-Patientinnen

Alter in Jahren		kaum klinische Hyperth.-Zeichen (+)				ausgepr. klinische Hyperth. Zeichen (+++)				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
		$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
		BMC - Werte Ulna											
50	A	0,40		0,08	5	0,40		0,06	17	0,31	20	nein	- - -
		BMC - Werte Calcaneus											
50	A	146,93		26,74	5	125,17		18,05	17	2,13	20	ja	0,025
		$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
50	A	25,25		14,36	5	30,28		10,02	17	0,90	20	nein	- - -
		$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
50	A	26,82		13,44	5	37,73		8,98	17	2,14	20	ja	0,025

Tab. 17 zeigt die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit kaum vorhandenen klinischen Hyperthyreosezeichen und von Hyperthyreose-Patientinnen mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen miteinander verglichen wurden.

Hyperthyreose- Patientinnen

Alter in Jahren	mittlere klinische Hyperth. Zeichen (++) $\bar{x}$	±	s	n	ausgepr. klinische Hyperth. Zeichen (+++) $\bar{x}$	±	s	N	t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	BMC - Werte Ulna											
50 A	0,42		0,11	25	0,39		0,06	17	1,13	40	nein	- - -
	BMC - Werte Calcaneus											
50 A	142,66		27,36	25	125,17		18,05	17	2,31	40	ja	0,015
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Ulna} - \text{BMC-Einzelwert Ulna}}{\text{BMC-Normalwert Ulna}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
50 A	24,64		17,97	25	30,28		10,02	17	1,17	40	nein	- - -
	$\frac{\text{BMC-Normalwert Calc.} - \text{BMC-Einzelwert Calc.}}{\text{BMC-Normalwert Calcaneus}} \cdot 100 = \%\text{Abw.}$											
50 A	29,02		13,61	25	37,73		8,98	17	2,31	40	ja	0,015

Tab.18 zeigt die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen und von Hyperthyreose-Patientinnen mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen einander gegenüber gestellt wurden.

Hyperthyreose-Patientinnen

Alter in Jahren		kaum klinische Hyperth.-Zeichen (+)				mittlere klinisch. Hyperth.-Zeichen (++)				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
		$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
		BMC - Werte Ulna											
50	A	0,40		0,08	5	0,42		0,11	25	0,45	28	nein	- - -
		BMC - Werte Calcaneus											
50	A	146,92		26,74	5	142,66		27,36	25	0,32	28	nein	- - -
		BMC-Normalwert Ulna - BMC-Einzelwert Ulna / BMC-Normalwert Ulna . 100 = %Abw.											
50	A	25,25		14,36	5	24,64		17,97	25	0,07	28	nein	- - -
		BMC-Normalwert Calc.- BMC-Einzelwert Calc. / BMC-Normalwert Calcaneus . 100 = %Abw											
50	A	26,82		13,44	5	29,02		13,61	25	0,33	28	nein	- - -

Tab.19 zeigt die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit kaum vorhandenen klinischen Hyperthyreosezeichen und von Hyperthyreose-Patientinnen mit mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen miteinander verglichen wurden.

Die durchgeführten t-Tests erwiesen, daß die mittleren BMC-Calcaneus-Werte sowohl der Hyperthyreose-Patientinnen mit kaum vorhandenen klinischen Hyperthyreosezeichen als auch der Patientinnen mit mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen statistisch signifikant ü b e r den mittleren BMC-Calcaneus-Werten von Hyperthyreose-Patientinnen mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen liegen.

Für die prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Werte von den BMC-Normalwerten gilt umgekehrt, daß sie sich jeweils bei beiden zuerst genannten Gruppen statistisch signifikant unter den mittleren Werten der Hyperthyreose-Patientinnen mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen bewegen.

Bei den Ulna-Werten kann diese Aussage nicht gemacht werden. Sie unterscheiden sich offensichtlich nicht in Abhängigkeit von dem Ausprägungsgrad der klinischen Hyperthyreosezeichen. Auch zwischen der Patientinnengruppe mit kaum ausgeprägten Hyperthyreosezeichen und der mit mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen bestand bezüglich der BMC-Werte und deren prozentualer Abweichungen von den BMC-Normalwerten weder an Ulna noch an Calcaneus ein statistisch signifikanter Unterschied.

Nach den vorstehenden Ausführungen kann man annehmen, daß Patienten mit geringen bis mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen im Mittel höhere BMC-Calcaneus-Werte besitzen als Patienten mit stark ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen. Der graphischen Darstellung dieses Zusammenhangs dient Abbildung 35.

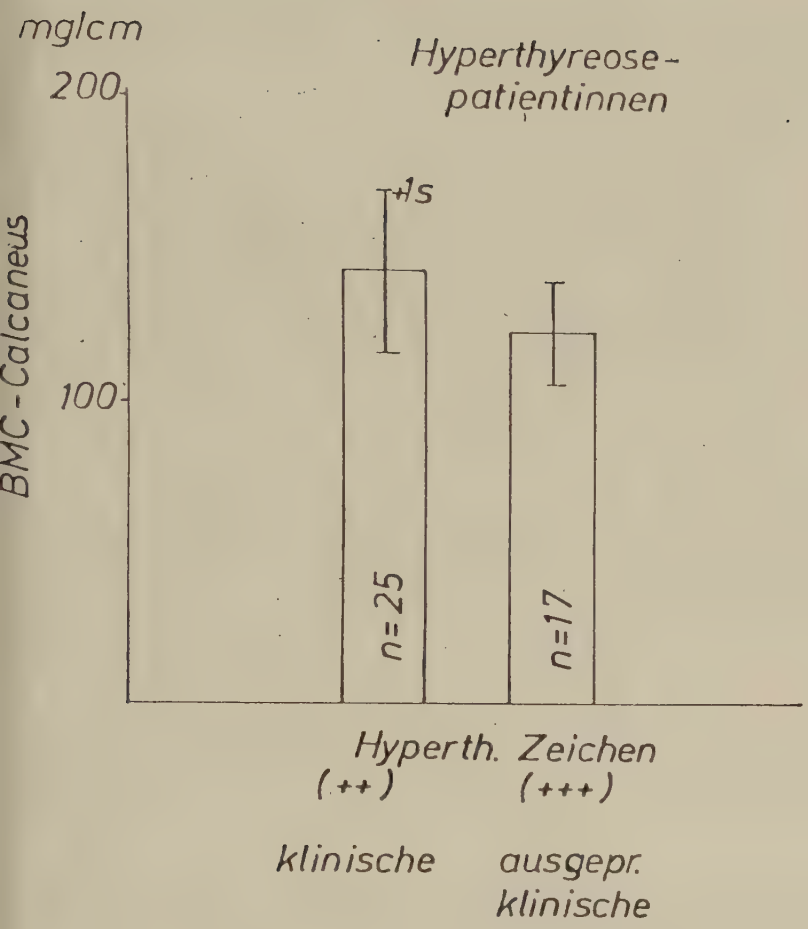

Abb.35 : Vergleich der mittleren BMC-Calcaneus-Werte zwischen Hyperthyreose-Patientinnen mit mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen und Hyperthyreose-Patientinnen mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen.

4.7. Untersuchungen zur Frage, ob eine B e h a n d l u n g der Hyperthyreose das Risiko der Knochenmineralsalzminderung herabsetzt.

Nachdem sich die vorgangegangenen Abschnitte mit dem Einfluß der Hyperthyreosedauer und -schwere befaßt hatten, steht noch die Beantwortung der Frage aus, ob eine Vorbehandlung der Hyperthyreose die Entwicklung einer BMC-Minderung verzögert. Um darauf eine Antwort zu finden, wurden die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen der vorbehandelten und der nicht vorbehandelten Hyperthyreose-Patient(inn)en in t- Tests miteinander verglichen. Diese Tests waren, wie aus der umstehenden Tabelle 20 zu ersehen ist, in keinem Falle statistisch signifikant. Es liegt daher der Schluß nahe, daß sich vorbehandelte und unbehandelte Hyperthyreose- Patient(inn)en in der Höhe ihrer BMC-Werte von Ulna und Calcaneus im Durchschnitt nicht unterscheiden.

Hyperthyreose- Patientinnen

Alter in Jahren	unbehandelt				vorbehandelt				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Wert Ulna											
35 A	0,42		0,11	36	0,43		0,09	33	0,44	67	nein	- - -
	BMC - Wert Calcaneus											
35 A	146,08		32,99	36	144,10		31,63	33	0,26	67	nein	- - -

Hyperthyreose - Patienten

Alter in Jahren	unbehandelt				vorbehandelt				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Wert Ulna											
40 A	0,54		0,08	5	0,54		0,10	9	0,04	12	nein	- - -
	BMC - Wert Calcaneus											
40 A	194,20		63,11	5	161,21		32,38	9	1,31	12	nein	- - -

Tab. 20 zeigt die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von unbehandelten und vorbehandelten Hyperthyreose-Patientinnen und -Patienten miteinander verglichen wurden.

Außerdem wurde die Gruppe der vorbehandelten Hyperthyreose-Patientinnen - nur sie war groß genug - in thyreostatisch Vorbehandelte und mit Radiojod Vorbehandelte unterteilt. Beide Untergruppen wurden bezüglich ihrer mittleren BMC-Werte durch t-Tests verglichen, deren Ergebnisse nachstehender Tabelle 21 entnommen werden können.

Hyperthyreose - Patientinnen

Alter in Jahren	mit Radiojod vorbehandelt				thyreostatisch vorbehandelt				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Wert Ulna											
35 A	0,41		0,08	10	0,43		0,09	22	0,39	30	nein	- - -
	BMC - Wert Calcaneus											
35 A	145,29		30,66	10	145,62		31,94	22	0,03	30	nein	- - -

Tab.21 zeigt die Ergebnisse von t-Tests, mit deren Hilfe die BMC-Mittelwerte und Standardabweichungen von mit Radiojod vorbehandelten und von thyreostatisch vorbehandelten Hyperthyreose-Patientinnen miteinander verglichen wurden.

Da keiner der aufgeführten t-Tests statistisch signifikant ausfiel, kann daraus gefolgert werden, daß sich eine thyreostatische und eine mit Radiojod durchgeführte Vorbehandlung nicht unterschiedlich auf die Höhe der BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte von Hyperthyreose-Patienten auswirkt.

3. Zusammenhang zwischen erhöhten Werten der A l k a l i s c h e n P h o s p h a t a s e und der Höhe der BMC-Meßwerte

Zum Zeitpunkt der BMC-Messung war bei 60 % der weiblichen und bei 58 % der männlichen Hyperthyreose-Patienten die alkalische Phosphatase erhöht, während sie bei keiner der euthyreoten Adenom-Patientinnen über dem oberen Norm-Grenzwert von 170 mU/ml lag (Wert des Labors der zweiten Medizinischen Klink der Universität München). Die daher naheliegende Hypothese, die Hyperthyreose-Patientinnen besäßen statistisch signifikant höhere alkalische Phosphatase - Werte als die euthyreoten Adenom-Patientinnen wurde durch einen t-Test überprüft, dessen Ergebnis aus der nachfolgenden Tabelle 22 hervorgeht.

Vergleich der A l k a l i s c h e n P h o s p h a t a s e - Werte

Alter in Jahren	Euth. Adenom-Patientinnen				Hyperthyreose-Patientinnen				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
35 A	130,33		22,58	9	194,45		87,97	62	2,16	69	ja	0,015

Tab.22 enthält die Ergebnisse der t-Tests, die zu Vergleichszwecken zwischen den mittleren alkalischen Phosphatasewerten samt Standardabweichungen der euthyreoten Adenom-Patientinnen und der Hyperthyreose-Patientinnen durchgeführt wurden.

Demnach sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur ,5 % die Werte der alkalischen Phosphatase von Hyperthyreose-Patientinnen signifikant höher als die von euthyreoten Adenom-Patientinnen. Die Abbildung 36 stellt die unterschiedliche Höhe der mittleren alkalischen Phosphatasewerte der verglichenen Gruppen graphisch dar.

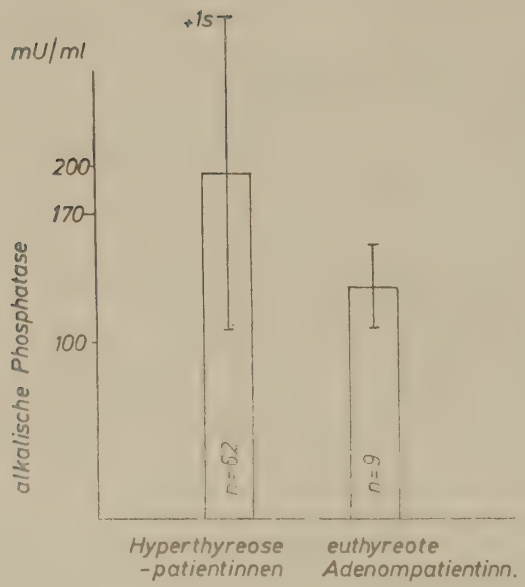

Abb. 36: Vergleich der Serumwerte der alkalischen Phosphatase zwischen Hyperthyreose-Patientinnen und euthyreoten Adenom-Patientinnen.

Außerdem war aufgefallen, daß die Hyperthyreose-Patientinnen mit erhöhter alkalischer Phosphatase im Serum in 79 % der Fälle Calcaneus-Werte und in 65 % der Fälle Ulna-Werte unterhalb der alters- und geschlechtsentsprechenden BMC-Normalgrenzen besaßen. Demgegenüber besaßen nur 48 % bzw. 44 % der Hyperthyreose-Patientinnen mit normaler alkalischer Phosphatase unter der Normgrenze liegende BMC-Calcaneus- und -Ulnawerte. Für die Gruppe der Hyperthyreose-

Patienten konnte dieser Vergleich infolge zu kleiner Untergruppen nicht durchgeführt werden. Die oben gemachten Ausführungen legten die Vermutung nahe, daß Hyperthyreose-Patientinnen mit erhöhten Serumwerten der alkalischen Phosphatase im Mittel niedrigere BMC-Werte besitzen als Hyperthyreose-Patientinnen ohne erhöhte alkalische Phosphatasespiegel im Serum, insbesondere deshalb, weil das angesprochene Enzym häufig bei Knochenumbauprozessen auftritt. Mit Hilfe von t-Tests wurden also die mittleren BMC-Werte und Standardabweichungen der beiden Gruppen verglichen. Ihre Resultate - siehe Tabelle 23 - bestätigen, ebenso wie das der Anschaulichkeit halber angefertigte Säulendiagramm der Abbildung 37 bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % bzw. 1,5 % die dem Test vorangehende Hypothese.

Hyperthyreose Patientinnen

Alter in Jahren	Alkal.Phosphatase normal (- 170 mU/ml)				Alkal.Phosphatase erhöht (Über 170 mU/ml)				t	v	Signifikanz	Irrtumswahrscheinlichkeit
	$\bar{x}$	±	s	N	$\bar{x}$	±	s	N				
	BMC - Werte Ulna											
35 A	0,46		0,09	26	0,40		0,11	36	2,24	60	ja	0,015
	BMC - Werte Calcaneus											
35 A	154,74		33,89	26	139,16		31,17	36	1,87	60	ja	0,025

Tab.23 zeigt die Ergebnisse der t-Tests, mit deren Hilfe die mittleren BMC-Werte und Standardabweichungen von Hyperthyreose-Patientinnen mit normaler alkalischer Phosphatase und von Hyperthyreose-Patientinnen mit erhöhter alkalischer Phosphatase einander gegenüber gestellt wurden.

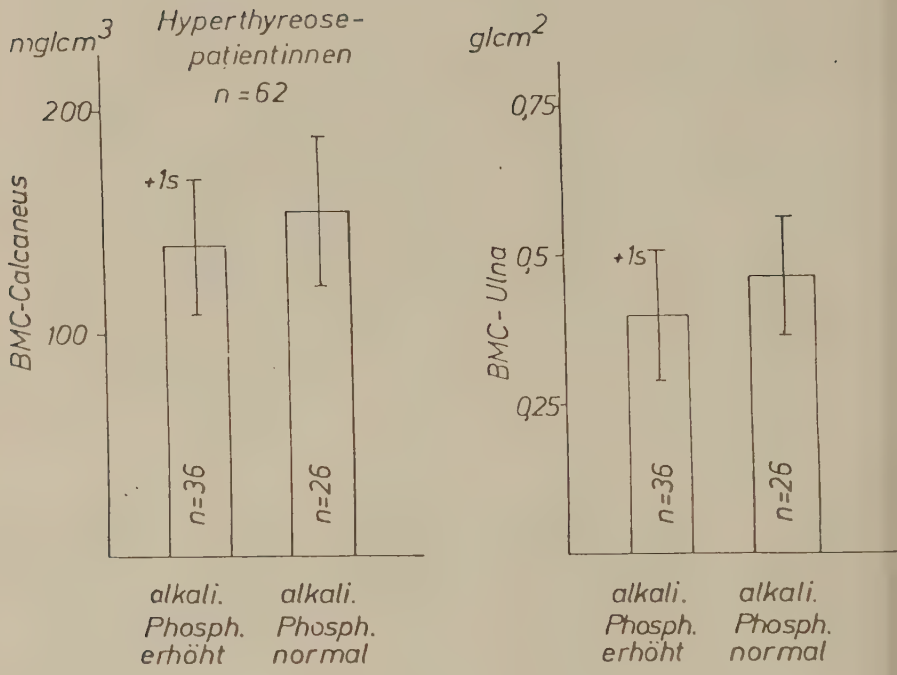

Abb.37 : Vergleich der BMC-Calcaneus- und BMC-Ulna-Werte zwischen Hyperthyreose-Patientinnen mit normalen alkalischen Phosphatase-Werten im Serum und solchen mit erhöhten alkalischen Phosphatase-Werten im Serum.

Nun lag es nahe, einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der alkalischen Phosphatase im Serum und den dazugehörigen BMC-Werten zu vermuten. Deshalb wurde zwischen beiden Größen eine Korrelationsberechnung durchgeführt, deren Ergebnisse in der folgenden Tabelle 24 aufgeführt sind.

Korrelation folgender Größen:	N	Korrelations-Koeffizient	Signifikanz
Hyperthyreose - Patientinnen			
BMC - Ulna mit Serumspiegel d.Alk.Phosph.	62	r = - 0,33	0,01
BMC - Calcaneus mit Serumspiegel d.Alk.Phosph.	62	r = - 0,31	0,025

Tab.24 enthält die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen, die bei den Hyperthyreose-Patientinnen zwischen den BMC-Werten und den entsprechenden Serumwerten der alkalischen Phosphatase durchgeführt wurden.

Wie die obenstehende Tabelle zeigt, besteht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 % bzw. 2,5 % ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen alkalischen Phosphatasewerten und BMC-Ulna-bzw.BMC-Calcaneus-Werten; d.h. mit zunehmender alkalischer Phosphatase fallen die BMC-Werte von Ulna und Calcaneus umgekehrt proportional. Umstehende Abbildung.38 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.

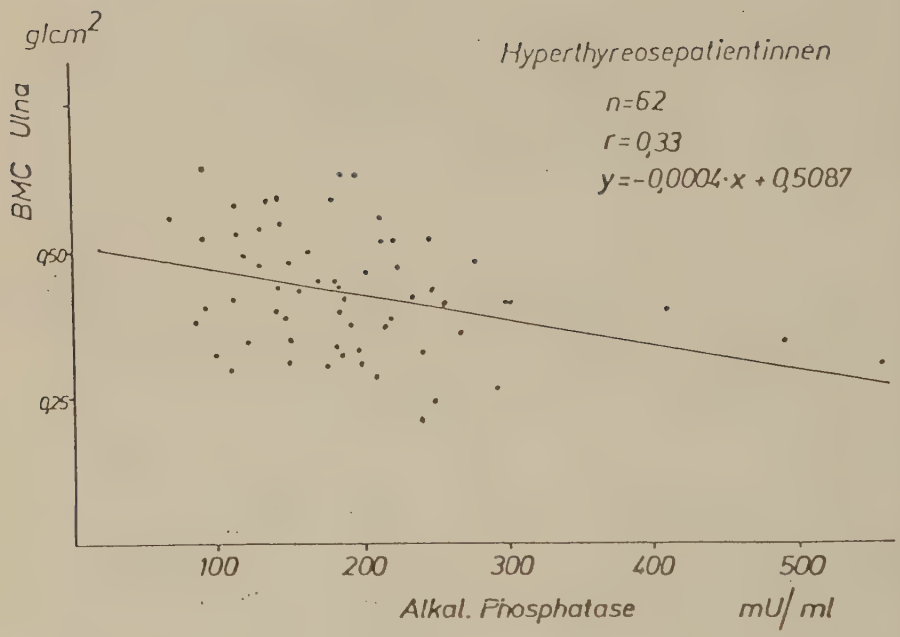

Abb. 38a : Darstellung der BMC-Ulna-Werte von Hyperthyreose-Patientinnen in Abhängigkeit von den dazugehörigen Werten der alkalischen Phosphatase im Serum. Zusätzlich ist die entsprechende Regressionsgerade eingezeichnet.

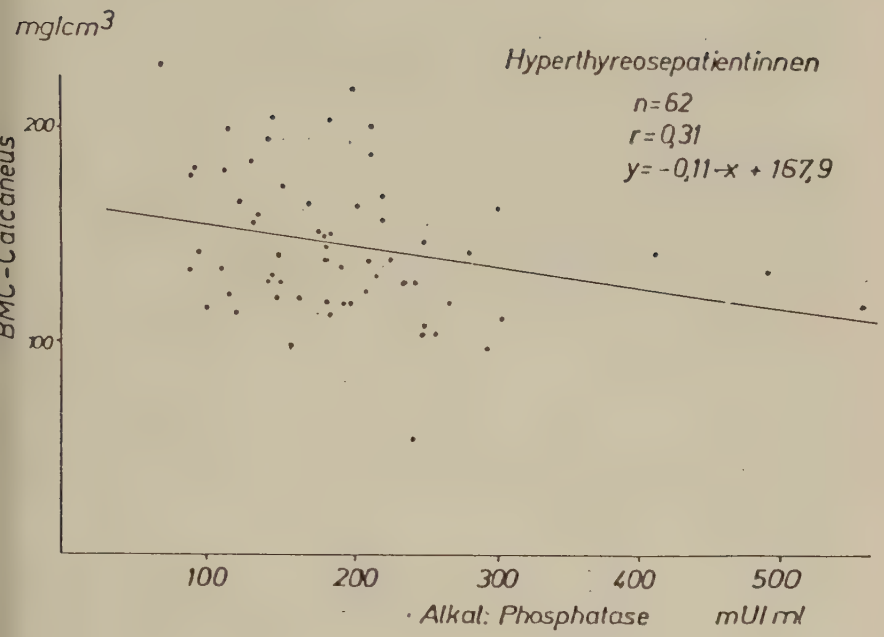

Abb. 38b : Darstellung der BMC-Calcaneus-Werte von Hyperthyreose-Patientinnen in Abhängigkeit von den dazugehörigen Werten der alkalischen Phosphatase im Serum. Zusätzlich ist die entsprechende Regressionsgerade eingezeichnet.

Da die Alkalische Phosphatase im Serum von Hyperthyreose-Kranken so auffällig erhöht war, wurden ihre Werte auch mit dem Index des freien Schilddrüsenhormons korreliert, um eine möglicher Weise vorhandene Beziehung zwischen beiden Größen statistisch erfassen zu können.
Insgesamt standen 36 Hyperthyreose-Patientinnen zur Verfügung, bei denen die Werte der Alkalischen Phosphatase und die für die Berechnung des f T_4-Index notwendigen Größen aus demselben Zeitraum stammten. Die Alkalischen Phosphatase-Werte wurden sowohl mit dem f T_4-Index als auch mit dessen Log.korreliert, um sowohl einen linearen als auch einen exponentiellen Zusammenhang - falls vorhanden - festellen zu können.

Wie Tabelle 25 zeigt, war keine der Korrelationsberechnungen signifikant. Somit besteht also kein statistisch beweisbarer Zusammenhang zwischen der Höhe des f T_4-Index und der Höhe der Alkalischen Phosphatase im Serum - weder linear noch exponentiell.

Korrelation folgender Größen	N	Korrelations-Koeffizient	Signifik
H y p e r t h y r e o s e - P a t i e n t i n n e n			
Serumspiegel d.Alk.Phosph. mit f T_4 - Index	36	r = - 0,19	- -
Serumspiegel d.Alk.Phosph. mit Log. f T_4 - Index	36	r = + 0,20	- -

Tab.25 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsberechnungen, die bei Hyperthyreose-Patientinnen zwischen der Höhe der alkalischen Phosphatase im Serum und dem entsprechenden f-T_4-Index bzw. dessen log. durchgeführt wurden.

4.9. Nebenergebnisse

Abschließend wurde noch eine Korrelation zwischen den zusammengehörigen BMC-Calcaneus- und Ulna-Werten unter Einbeziehung aller Patienten durchgeführt. Sie ergab bei 96 Personen einen Korrelations-Koeffizienten von r = + 0,58. Dieser bedeutet bei der genannten Zahl korrelierter Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 %, daß zwischen beiden Größen ein linearer Zusammenhang besteht. BMC-Calcaneus und BMC-Ulna nehmen also gleichsinnig zu oder ab. Abbildung 39 zeigt diesen Zusammenhang zwischen Ulna- und Calcaneus-BMC-Werten.

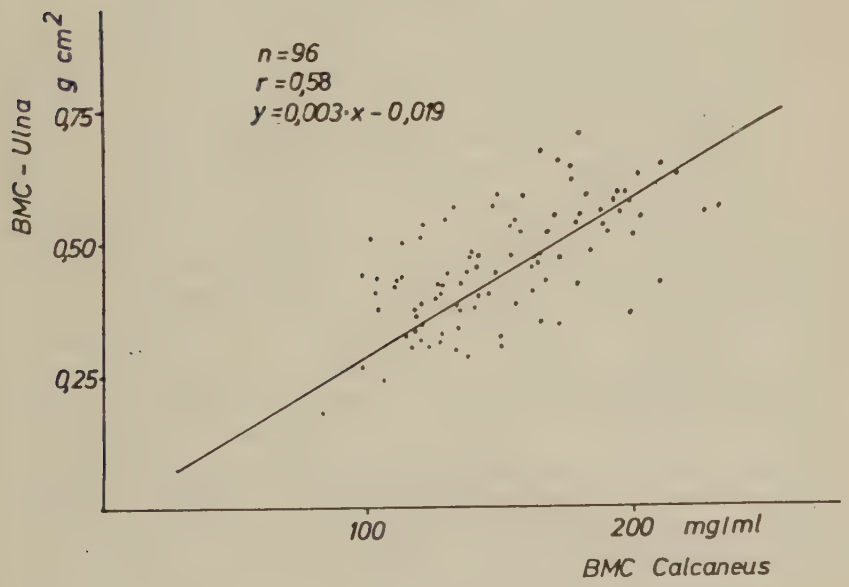

Abb.39: Zusammenhang zwischen BMC-Ulna- und BMC-Calcaneus-Werten bei 96 Patienten mit dazugehöriger Regressionsgeraden.

Außerdem wurden bei den 69 Hyperthyreose-Patientinnen die prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten für Ulna und Calcaneus ebenfalls miteinander korreliert. Der dabei ermittelte Korrelations-Koeffizient von $r = + 0,55$ bedeutet mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 0,1 %, daß auch die prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten bei Ulna und Calcaneus in gleicher Weise ansteigen bzw. abfallen.

5. Diskussion

Bis vor kurzem hatten Untersucher, die sich radiologisch mit dem Mineralsalzgehalt des Skeletts von Hyperthyreosekranken befaßten, nur die qualitative Beurteilung von Röntgenbildern zur Verfügung.
Quantitative radiologische Methoden zur Erfassung des Mineralsalzgehaltes waren noch nicht bekannt oder wurden bei dieser Fragestellung noch nicht verwendet.
Trotz dieses Mangels fanden die meisten Untersucher am Skelett von Hyperthyreosekranken Hinweise auf Mineralsalzminderung - erhöhte Strahlentransparenz, Form- und Strukturveränderungen, insbesondere an den Wirbelkörpern. Hinsichtlich der Häufigkeit dieser Veränderungen bestanden aber unterschiedliche Ansichten:
Brunner (15)und Nielsen (52) beispielsweise sahen bei 50 % der von ihnen überprüften Patientinnen und Patienten solche Mineralsalzminderungen, während der Prozentsatz bei Laake (41) mit 40 % und bei Golden (26) mit 20 % deutlich niedriger lag. Noch geringer war der Anteil mineralsalzgeminderter Hyperthyreosepatient(inn)en bei Beaumont (9) mit 11 % und bei Meunier (49) mit 8 %. Williams (76) fand gar nur bei 3,5 % der von ihm beurteilten Hyperthyreosefälle eine verringerte Mineralsalzdichte am Skelett.
Es sei noch erwähnt, daß die meisten Untersucher diese Veränderungen gehäuft bei Frauen über Fünfzig feststellten.

Anfangs der 70er Jahre fanden schließlich auch quantitative radiologische Methoden Eingang in die Beurteilung der Skelettmineralisation von Hyperthyreosekranken.
An erster Stelle ist hier die auf Cameron und Sorensen (16,17) zurückgehende Minerlsalzdichtebestimmung mit Hilfe der Einisotopen-Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung zu nennen.
Auch die in der vorliegenden Arbeit verwendete Mineralsalzdichtemessung beruht auf diesem Prinzip.
Fraser (24) war aber die erste, die mit dieser Methode am Skelettsystem von Hyperthyreosekranken Messungen durchführte.

Mit einer J^{125}-Quelle prüfte sie das distale Radiusende - vorwiegend Spongiosa - auf seinen Mineralsalzgehalt pro Längeneinheit.
Daneben fertigte sie auch Röntgenbilder der mittleren Metacarpalia an. Als Referenzsystem wurde dabei jeweils zugleich eine Aluminiumtreppe mit aufgenommen. Dadurch war es ihr möglich, am vorwiegend aus Corticalis bestehenden Metacarpale den Mineralsalzgehalt volumenbezogen (mg/ml) oder als Aluminiumäquivalent anzugeben.
Alle drei von ihr erfaßten Werte - Mineralsalzgehalt des Radius (Spongiosa), Mineralsalzgehalt und Aluminiumäquivalent des Metacarpale (Corticalis) - waren bei Hyperthyreose-Patientinnen und -Patienten gegenüber der Normalbevölkerung vermindert, wobei Corticalis und Spongiosa offensichtlich gleichermaßen betroffen waren.
Fraser gibt zwar die Prozentzahlen der Hyperthyreosepatient-(inn)en mit mineralsalzgemindertem Skelett nicht ausdrücklich an, doch kann man sie aus Abbildungen ersehen, welche die altersbezogene Verteilung der drei Werte einschließlich der entsprechenden Normgrenzen darstellen. Demnach liegen zwischen 23 und 25 % der Hyperthyreosefälle mit ihren Mineralsalzdichtewerten und Aluminiumäquivalenten unterhalb der alters- und geschlechtsentsprechenden 2 s - Normalgrenzen.
Ein besonders großer Anteil von über 50-jährigen Frauen war von dieser Mineralsalzminderung betroffen.
Außerdem verglichen Fraser und Mitarbeiter thyreostatisch und chirurgisch behandelte Hyperthyreosepatient(inn)en hinsichtlich ihrer Mineralsalzwerte. Sie konnten keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen feststellen.
Demgegenüber erbrachte eine altersabhängige Untersuchung der Mineralsalzwerte von behandelten Hyperthyreosepatient-(inn)en, daß sich bei Patienten unter 50 Jahren nach Therapie eine Wiederzunahme des Mineralsalzgehaltes einstellte, während dies bei älteren Patienten nicht mehr der Fall zu sein schien.

Auch Vattimo (75) arbeitete mit der J^{125} -Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung. Er untersuchte 64 Hyperthyreosekranke zwischen 18 und 70 Jahren und verglich deren BMC-Werte mit denen von 300 Kontrollpersonen. Seine Messungen führte er an Ulna und Radius durch, deren Mineralsalzgehalt er auf die Fläche bezogen in g/cm^2 angab. Er bildete jeweils den Mittelwert aus dem Mineralsalzgehalt von Ulna und Radius und trug dann diese Werte alters- aber nicht geschlechtsabhängig , bezogen auf die Normalgrenzen seines Vergleichskollektivs auf. Dabei fand er heraus, daß 70 % der von ihm untersuchten Hyperthyreosekranken um mehr als 1 s unterhalb des BMC-Mittelwertes der gesunden Vergleichsgruppe lagen.
Montz (50) bediente sich ebenfalls der J^{125}-Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung bei seinen Mineralsalzbestimmungen am Calcaneus. Er verwendete für die Berechnung seiner volumenbezogenen BMC-Werte eine ähnliche Formel wie wir:

$$\frac{0,375}{1,16 \cdot d} \ln \frac{Io}{I} + 0,133$$

Er führte seine Untersuchungen an zwei Gruppen von Hyperthyreosepatient(inn)en durch:
Die eine Gruppe umfaßte 11 Hyperthyreosepatienten (9 Frauen und 2 Männer),
die andere Gruppe bestand aus 28 Hyperthyreosepatienten (23 Frauen und 5 Männer).
Außerdem wurden 187 ehemalige Hyperthyreosekranke, deren Therapie schon bis zu 9 Jahre zurücklag, ebenfalls gemessen. Gemessen an den Norm-Mittelwerten hatten alle 11 Patient(inn)en der ersten Gruppe am Calcaneus einen herabgesetzten Mineralsalzgehalt. Auch die 28 Hyperthyreosekranken der zweiten Gruppe lagen im Durchschnitt um 1 s unter den BMC-Norm-Mittelwerten. Ihr Gruppenunterschied zu den Gesunden war bezüglich des BMC-Calcaneus statistisch signifikant. Montz fand keine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit dieser Befunde. Das bisher Gesagte traf auch bei den 187 ehemaligen Hyperthyreose-Patient(inn)en zu. Demnach war auch eine Therapie der Hyperthyreose nicht in der Lage, deren Einwirkungen auf den Mineralsalzgehalt des Skelettes wieder auszugleichen.

Schneider (67), der wie Montz an der Universität Hamburg in derselben Arbeitsgruppe arbeitet, berichtet von 10 Hyperthyreosepatient(inn)en, die nach der gleichen Methode wie bei Montz, am Calcaneus gemessen wurden. Außerdem wurden sie einer qualitativen radiologischen Skelettdiagnostik und einer Beckenkammbiopsie mit nachfolgender histomorphometrischer Untersuchung unterzogen:
66 % zeigten schon bei Betrachten der Röntgenbilder Zeichen herabgesetzter Mineralsalzdichte am Skelett.
88 % der untersuchten Hyperthyreosekranken wiesen bei der J^{125}-Absorptionsmessung am Calcaneus ebenfalls einen verminderten BMC auf. Die histomorphometrische Untersuchung erbrachte in 55 % der Fälle eine gegenüber Gesunden verringerte Spongiosadichte.
Demnach war offensichtlich die Absorptionsmessung der empfindlichste Gradmesser der thyreogenen Mineralsalzverminderung am Skelett.
Außerdem gibt Schneider an - ohne allerdings nähere Einzelheiten zu nennen - daß keine Abhängigkeit der Mineralsalzveränderungen am Skelett von der Dauer und dem Schweregrad der Hyperthyreose bestehe.
Nach einer von Börner (13) weiter entwickelten J^{125} - Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung untersuchten Grehn (27) und etwas später Breuel (14) ebenfalls Hyperthyreosekranke.
Mit dieser Methode werden die linearen Schwächungskoeffizienten der Compacta (μ_c) und der Spongiosa (μ_s) getrennt bestimmt, und zwar an der mittleren Phalanx d.li.Mittelfingers.
Grehn führte diese Messungen an 54 Hyperthyreose-Patientinnen und 36 Patientinnen mit autonomem Adenom durch. Zugleich wurde eine 202 Personen starke Vergleichsgruppe untersucht.
Es stellte sich heraus, daß 52 % der Hyperthyreosepatientinnen μ_s - Werte unterhalb der Normgrenze besaßen, während dies n u r bei 27 % (!) der Kontrollgruppe der Fall war.
In einem Vergleich erwiesen sich die μ_c- und μ_s-Werte der Hyperthyreosepatientinnen als hochsignifikant unter denen der Vergleichsgruppe liegend.

Die Patientinnen mit autonomem Adenom - ob euthyreot oder hyperthyreot -, wird von Grehn nicht erwähnt - hatten bei dieser Untersuchung in 36 % der Fälle μ_s-Werte unterhalb der Normgrenze. Auch sie unterschieden sich in ihren μ_c- und μ_s-Werten statistisch signifikant von der Vergleichsgruppe. Die relative Conpactadicke nahm in keinem der Fälle signifikant ab. Es muß noch nachgetragen werden, daß Grehn die Häufigkeit von μ_s-Werten unterhalb der Normgrenze für Hyperthyreose-Patientinnen letzten Endes nicht mit 52 % angibt, sondern daß er von diesem Prozentsatz noch die 27 % der herabgesetzten μ_s-Werte der Vergleichsgruppe abzieht und so auf eine Häufigkeit von nur 25 % kommt. Bei den Patientinnen mit autonomem Adenom ermittelte er auf diese Weise nicht 36, sondern nur 9 % unterhalb der Norm befindliche μ_s-Werte.

In der Arbeit von Breuel war nicht der Mineralsalzgehalt von Hyperthyreosekranken das Ziel der Untersuchung. Er unterzog vielmehr 50 Patienten, die bereits im Röntgenbild eine Osteoporose aufwiesen, dem von Börner angegebenen Meßverfahren. Dabei konnte er nur in 19 Fällen mit dieser Messung ebenfalls pathologische Werte für μ_s feststellen. Unter den Gemessenen befanden sich 7 Hyperthyreosepatienten mit radiologisch gesicherter Mineralsalzminderung. Nur in 4 Fällen fand Breuel auch herabgesetzte μ_s-Werte an der mittleren Phalanx des linken Mittelfingers - diesen Meßort schrieb Börner, wie schon erwähnt - vor. Breuel stellt anhand dieser Ergebnisse sowohl die Methode von Börner als auch die Eignung des Meßortes in Frage.

Die bisher erwähnten quantitativen radiologischen Methoden beruhten auf der Absorption von Gamma-Strahlen durch Knochengewebe. Ihr Ziel war die Ermittlung eines Mineralsalzdichtewertes. Demgenenüber gibt es auch quantitative radiologische Methoden, die über geometrische Maße von Knochen auf Röntgenbildern auf die Menge an Corticalis schließen.

Der Exton Smith-Index ist beispielsweise ein solches Maß für die Corticalismenge. Zu seiner Berechnung benötigt man den äußeren Durchmesser D, den inneren Durchmesser d und die Länge L des betreffenden Röhrenknochens.
Berechnungsformel des Exton-Smith-Index:

$$\frac{D^2 - d^2}{D \cdot L}$$

Obgleich Exton Smith in einer Arbeit diese Index-Werte mit zugehörigen Veraschungsergebnissen, die pro Längeneinheit angegeben waren, korrelierte und dabei mit r = 0,85 eine recht gute Korrelation erzielte, darf dies doch nicht darüber hinwegtäuschen, daß dieser Index ein Volumen und nicht eine Dichte erfaßt.
Ikkos (34) berechnete als erster anhand von Röntgenbildern bei Hyperthyreosekranken den Exton-Smith-Index der Metacarpalia II . Er untersuchte zu diesem Zweck 42 unbehandelte Hyperthyreosepatient(inn)en. Nur 5 % von ihnen besaßen Exton Smith-Indexe, die um 2 s unterhalb der Normwerte lagen. Ihre Corticalismenge war also signifikant verringert. Hervorzuheben bleibt, daß diese 5 % alle älter als 50 Jahre waren.

In einer weiteren Untersuchung, unter Verwendung dieses Indexes, hat Koutras (38) 117 Hyperthyreosepatient(inn)en und 16 Patient(inn)en mit toxischem Adenom überprüft. Er verglich ihren Exton Smith-Index mit dem von 381 gesunden Kontrollpersonen. Obgleich 14 % der Hyperthyreosepatienten und 12 % der Hyperthyreose-Patientinnen unterhalb der 2 s Normalgrenzen des Exton-Smith-Index lagen, bestand zwischen beiden Gruppen und der Kontrollgruppe k e i n signifikanter Unterschied. Demnach scheint sich also die mittlere Corticalisdicke bei Hyperthyreose-Patient(inn)en durch die Erkrankung nicht signifikant zu verringern.

Nicht unerwähnt bleiben darf, daß von den 12 % Hyperthyreose-Patientinnen mit herabgesetztem Exton-Smith-Index an Metacarpale II 60 % älter als 50 Jahre waren. Bei den toxischen Adenomen lag keiner der Patienten aber 25 % der Patientinnen unter der 2 s - Grenze. Auch diese beiden Gruppen differierten im Exton Smith-Index nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe. Dies legt den Schluß nahe, daß auch bei dieser Erkrankung die Corticalismenge an Metacarpale II nicht signifikant abnimmt.

Koutras fand auch eine negative Korrelation zwischen der Abweichung der Exton Smith - Index -Einzelwerte von den Exton-Smith-Index-Normmittelwerten und der Dauer der Hyperthyreose. Dabei betrug der Korrelations-Koeffizient bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % :

$$r = - 0{,}53 .$$

Koutras schloß daraus, daß mit zunehmender Dauer der Hyperthyreose (in Jahren) die Corticalismenge abnehme.

Abschließend sei noch eine halbquantitative radiologische Methode zur Erfassung von Frühveränderungen im Mineralsalzgehalt der Corticalis erwähnt. Sie wurde von Meema (46) entwickelt und beruht auf dem Erkennen von streifigen Aufhellungen in der Corticalis auf achtfach vergrößerten Röntgenbildern der Metacarpalia II.
Meema selbst untersuchte mit seiner Methode 23 Hyperthyreosekranke mit einem mittleren Alter von 34,8 Jahren. Alle untersuchten Frauen standen noch vor der Menopause. Die altersentsprechende Kontrollgruppe umfaßte 57 Personen, 20 Männer und 37 Frauen. Beim Betrachten der Röntgenbilder konnte Meema zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied in der Spongiosa entdecken. Doch zeigte die Corticalis der Hyperthyreosekranken im Gegensatz zu den Gesunden häufig streifige Aufhellungen. Nach dem Grade der streifigen Aufhellung (0 - 3) wurden die Ergebnisse halbquantitativ ausgewertet.

Dabei wiesen über die Hälfte der untersuchten Hyperthyreosepatient(inn)en - nämlich 12 von 23 - Grad 2 und 3 auf. Meema schloß von diesem Befund auf eine deutliche Beteiligung der Corticalis bei thyreogener Mineralsalzminderung.
Zusätzlich führte Meema bei 9 Hyperthyreosekranken mit streifigen Aufhellungen auch radiographisch densitometrische Messungen an der Corticalis des Radius durch. Meema geht auf das dabei verwendete Verfahren nicht näher ein, doch dürfte es sich dem Titel nach um ein der Heuck'schen Methode (31,32) ähnliches Vorgehen handeln. Bei 7 der untersuchten 9 Patienten fanden sich neben der streifigen Aufhellung auch erniedrigte Werte der Mineralsalzdichte an der Corticalis des Radius.

Wir sehen also, daß alle Autoren, die bisher das Skelett von Hyperthyreosekranken mit radiologischen Methoden untersucht haben, das Vorkommen von Mineralsalzverminderungen beschreiben. Über deren Häufigkeit bei Hyperthyreose machen sie allerdings verschiedene Angaben.
Dies ist - unabhängig von der verwendeten Untersuchungsmethode - zu einem Teil - besonders bei kleiner Patientenzahl - durch Unterschiede in der zufälligen Zusammensetzung der beobachteten Patientengruppen erklärbar.
In Untersuchungen, die sich auf die Beurteilung von Röntgenbildern stützen, kommt als weitere Ursache für die differierenden Häufigkeitsangaben die Subjektivität der Bildbetrachtung hinzu.
Bei quantitativen Meßmethoden fällt dieser Unsicherheitsfaktor weg. Deshalb können bei ihnen die unterschiedlichen Angaben über die Häufigkeit von hyperthyreosebedingten Mineralsalzminderungen nur in der Meßmethode, in deren Durchführung oder in der Wahl des Meßortes begründet sein.
Zur Meßmethode wäre zu sagen, daß bis auf Ikkos und Koutras alle anderen quantitativ messenden Untersucher die

Einisotopen - Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung nach Cameron und Sorenson zur Messung der Mineralsalzdichte verwendet haben.
Ikkos und Koutras hingegen berechneten an Metacarpale II den Exton - Smith - Index, einen Volumenwert, der für die Corticalismenge steht. Dadurch ist erklärbar, daß beide, im Gegensatz zu den übrigen quantitativ messenden Autoren, nur in 5 % (Ikkos) bzw. in 15 % (Koutras) der Fälle von Hyperthyreose auch Veränderungen am Skelett fanden. Nicht jede Mineralsalzminderung muß nämlich mit Volumenverminderung einhergehen. Als Beispiel sei hierfür die Osteomalazie angeführt. An dieser Tatsache ändert auch der Versuch von Exton-Smith (21) nichts, über eine Korrelationsberechnung einen Zusammenhang zwischen seinem Index und dem Mineralsalzgehalt des betreffenden Knochens herstellen zu wollen. Zwar mag bei Gesunden eine solche Beziehung bestehen, bei Patienten mit Störungen der Mineralisierung des Knochens aber trifft dies nicht zu.
Bei allen Untersuchern, die das Prinzip der Einisotopen-Absorptionsmessung nach Cameron in ihren Messungen angewendet haben, können nur noch Unterschiede in der Ausführung der Methode und in der Wahl des Meßortes erklären, warum beispielsweise bei Vattimo 70 % der Hyperthyreosekranken unterhalb der 1 s BMC-Normalgrenze liegen, während es bei Montz nur ca. 50 % waren. Demgegenüber ergaben die Messungen der vorliegenden Arbeit bei 80 % der untersuchten Hyperthyreose-Patientinnen BMC-Ulna-Werte unterhalb der 1 s Normalgrenze und bei 86 % BMC-Calcaneus-Werte unter dieser Grenze. Bei den Hyperthyreose-Patienten lagen 86 % der BMC-Ulna-Werte und 58 % der BMC-Calcaneus-Werte ebenfalls unterhalb der 1s BMC-Normalgrenze. Manche Untersucher gaben ihre Ergebnisse auf die 2 s BMC-Normalgrenze bezogen an. Auch hier ergaben sich unterschiedliche Prozentzahlen von Hyperthyreose-Patient(inn)en mit herabgesetzter Mineralsalzdichte. Fraser fand bei 25 % der von ihr gemessenen Hyperthyreosekranken BMC-Werte unterhalb der 2 s Normalgrenze. Grehn ermittelte ebenfalls in 25 % der von ihm

untersuchten Hyperthyreosefälle Absorptions-Koeffizienten unterhalb der 2 s Normalgrenze, Vergleicht man damit unsere Prozentzahlen, so liegen bei den Hyperthyreose-Patientinnen 54 % der Ulna-BMC-Werte und 62 % der Calcaneus-BMC-Werte unterhalb der 2 s BMC-Normalgrenze und bei den Hyperthyreose-patienten 50 % bzw. 36 %.
Schneider und Breuel machten leider keine genauen Angaben darüber, auf welche Grenzen sich ihre Häufigkeitsangaben beziehen.
Die grundsätzlichen Vor- und Nachteile der von Cameron beschriebenen Methode waren für alle zuletzt genannten Untersucher gleich. An Vorteilen wäre zu nennen, daß die Reproduzierbarkeit der Methode mit einem Variations-Koeffizienten von 1 - 2 % recht gut ist. Außerdem beschreibt Cameron (18) die Richtigkeit der Methode-auf veraschten Knochen bezogen- mit 2 - 4 %, was bisher bei anderen Mineralsalzbestimmungen des Skeletts kaum erreicht wurde. Cammeron stützte seine Richtigkeitsangaben auf Korrelationsberechnungen, die er zwischen den Flächen seiner Absorptionskurven und den Veraschungsergebnissen der gemessenen Knochen durchführte. Dabei verwendete er sowohl von Weichteilgewebe umgebene, als auch davon befreite Knochen. Die Korrelations-Koeffizienten waren mit r = 0,99 und r = 0,86 bei 61 bzw. 39 Personen recht hoch und sprechen für die Richtigkeit der mit der Einisotopen-Absorptionsmessung gewonnenen Ergebnisse. In einem weiteren Versuch zur Überprüfung seiner Methode untersuchte Cameron die Vorderarme von Toten, welche er zur Herstellung einer konstanten Weichteildicke in eine Kunststoffmasse mit weichteilähnlichem Absorptions-Koeffizienten einbettete - eine Maßnahme, die bei uns durch das Wasserbad ersetzt wurde. Die Absorptionsergebnisse, die er dabei gewann, korrelierte er anschließend mit den entsprechenden Veraschungsergebnissen. Der Korrelations-Koeffizient war auch hier mit r = 0,96 sehr hoch und unterstreicht damit das Obengesagte.
An grundsätzlichen Nachteilen dieser Methode muß aber genannt werden, daß Wasser, Weichteilgewebe und Fett doch nicht völlig gleiche Absorptions-Koeffizienten besitzen,

wie vereinfachender Weise vorausgesetzt wird. Außerdem bleibt der Einfluß des Fettanteils im Knochenmark unberücksichtigt, der, falls er große Werte erreicht, eine zu niedrige Mineralsalzdichte vortäuscht. Dieses Problem wird aber auch bisher von keiner anderen radiologischen Mineralsalzdichtebestimmung gelöst.

Obgleich die grundsätzlichen Bedingungen der Einisotopen-Absorptions-Messung für alle Untersucher gleich waren, gab es in der Durchführung teilweise erhebliche Unterschiede. So gibt beispielsweise außer uns keine Arbeitsgruppe die Verwendung von Referenzsystemen und die Durchführung von Eichmessungen zur Überprüfung des Meßsystems an. Dies ist aber wichtig, um die Linearität und die auf das Referenzsystem bezogene Richtigkeit der Messung beurteilen zu können. Kein anderer Untersucher erwähnt, ob er bei der Messung Energiediskriminatoren zur Ausschaltung von störender Streustrahlung verwendet. Breuel weist auf diesen Mangel an seinem Gerät - demselben übrigens, das Grehn benutzt - sogar eigens hin. Auch für konstante Weichteildicke an der Meßstelle haben außer uns nur noch Montz und Schneider gesorgt. Sie verwendeten hierzu wie wir ein Wasserbad, in das sie die zu messende Extremität eintauchten. Auf die Wichtigkeit dieser Maßnahme zur Verbesserung der Meßgenauigkeit hatten neben Cameron auch Keane, Spiegler und Davis hingewiesen (18) Neben den angesprochenen Unterschieden, in der Durchführung der Einisotopen-Absorptionsmessung erklärt sicherlich auch die Wahl der Meßorte zu einem Teil die differierenden Häufigkeitsangaben über die Mineralsalzminderung bei Hyperthyreose.

Alle Untersucher, die mit der J^{125} Absorptionsmessung arbeiteten, wählten aus Gründen der Durchdringungsfähigkeit ihrer Strahlungsquelle und der praktischen Durchführbarkeit ihrer Messung periphere Knochen als Meßort. Es stellt sich daher für alle grundsätzlich die gleiche Frage, ob mit Messungen am peripheren Skelett Frühveränderungen des Mineralsalzgehaltes überhaupt erfaßt werden können.

Einige Untersucher gehen davon aus, daß nur die Wirbelsäule von der Herabsetzung des Mineralsalzgehaltes bei Hyperthyreose betroffen wird. Sie bestreiten, wie beispielsweise Nielsen und Follis, (52, 22) das Auftreten derartiger Veränderungen am peripheren Skelett.
Bianchi, Meunier, Zweymüller und Jesserer (12, 49, 77) sind zwar auch der Ansicht, daß die Mineralsalzminderungen an der Wirbelsäule beginnen, schließen aber nicht aus, daß sie sich auf das gesamte Skelett ausbreiten. Demgegenüber ist bei Bessler und Schmidt (11, 66) die Herabsetzung des Mineralsalzgehaltes von vorneherein generalisiert.
Die Ergebnisse der quantitativen Messungen des Mineralsalzgehaltes am peripheren Skelett, die doch in einem hohen Prozentsatz Veränderungen nachwiesen, scheinen dies zu bestätigen und die Behauptungen von Nielsen und Follis, nur die Wirbelsäule sei betroffen, zu widerlegen. Zu diesem Thema ist noch zu bemerken, daß bisher kein Untersucher mit irgendeiner quantitativen Methode systematisch das gesamte Skelett auf Frühveränderungen im Mineralsalzgehalt hin überprüft hat. Daher sind Untersuchungen, die nur ein Skeletteil überprüften und daraus das ganze Skelett betreffende Aussagen trafen, fragwürdig.
Unterschiedliche Meinungen bestehen nicht nur darüber, ob sich die Mineralsalzverminderung bevorzugt am Stammskelett oder am peripheren Skelett abspielt, sondern auch darüber, ob Corticalis oder Spongiosa besonders betroffen sind. Meema (46) beispielsweise vertritt die Ansicht, daß nur die Corticalis von Knochenveränderungen bei Hyperthyreose betroffen wird, während Follis und Laake (22, 41) diese Umbauprozesse nur an der Sponigosa sehen. Corticalis und Spongiosa zugleich betroffen finden Meunier, Bianchi und Uehlinger (49, 12,74), wobei die beiden zuerst genannten die Corticalis stärker betroffen glauben, während Uehlinger die stärkeren Veränderungen an der Sponigosa feststellte. Dadurch, daß wir sowohl einen corticalisreichen (Ulna) als auch einen spongiosareichen (Calcaneus) Knochen untersuchten, waren wir nach jeder dieser Theorien von der Knochenzusammensetzung her in der Lage, Veränderungen des Mineralsalzgehaltes zu erfassen.

Demgegenüber führten bis auf Fraser alle anderen mit der J^{125}-Absorptionsmessung Arbeitenden ihre Untersuchung bei Hyperthyreosekranken entweder nur an einem corticalisreichen oder nur an einem spongiosareichen Knochen durch.

In diesem Abschnitt ging es bisher um die Frage, ob sich an dem für die Messung gewählten Knochen auch die vermuteten Mineralsalzminderungen bei Hyperthyreose manifestieren. Daneben aber ist auch die Größe des gemessenen Knochens wichtig, insbesondere für die Fehlermöglichkeiten der Messung. Je kleiner der Knochen ist, desto mehr wirken sich auch schon kleine Meßfehler auf das Ergebnis aus. Rassow und Strüter beschreiben dies ausführlich in einer Arbeit über die quantitative Bestimmung des Mineralsalzgehaltes der Knochen mit radioaktiven Isotopen. (58) Sie befinden darin die Genauigkeit der Einisotopen-Absorptionsmessung bei kleinen Knochendicken als " nicht ganz befriedigend ".
Unter diesem Gesichtspunkt sind besonders die Messungen von Grehn und Breuel an den Phalangen zu betrachten. Breuel selbst macht sogar auf diesen Nachteil aufmerksam. Verglichen damit wirken sich wohl ähnlich große Meßfehler an Ulna, Radius und Calcaneus aufgrund der größeren Abmessungen wesentlich geringer aus. Wie die vorangehenden Ausführungen zeigen, bietet unsere Methode ein hohes Maß an Richtigkeit und Treffsicherheit, zumal wir an zwei verschiedenen weitauseinanderliegenden Skeletteilen messen.

Da ein Großteil unserer Hyperthyreose-Patientinnen über 45 Jahre alt war und gerade von diesen besonders viele einen herabgesetzten Mineralsalzgehalt aufwiesen, mußten wir neben den rein methodischen Problemen auch abklären, inwieweit unsere Ergebnisse womöglich durch eine klimakteriumsbedingte Osteoporose verfälscht wurden, wie sie Albright, Meema und Nordin (5, 47, 54) beispielsweise postulierten.
Wir konnten zeigen, daß die Menopause den Einfluß der Hyperthyreose auf den BMC von Ulna und Calcaneus nicht oder nur unwesentlich überlagert, indem wir Hyperthyreosepatientinnen gleicher Altersschicht mit und ohne eingetretene Menopause miteinander verglichen und dabei keinen Unterschied feststellen

konnten, auch nicht unter Berücksichtigung einer Latenzzeit der klimakteriumsbedingten Osteoporose.
Außerdem stellten wir euthyreote Adenom-Patientinnen und Hyperthyreose-Patientinnen einander gegenüber - alle zwischen 45 und 60 Jahre alt und im Klimakterium befindlich. Dabei ergab sich, daß die Hyperthyreose den Einfluß des Klimakteriums auf den BMC von Ulna und Calcaneus weit überwiegt.
Wir befinden uns damit auch in Übereinstimmung mit Aitken (3). Er untersuchte in einer umfangreichen Studie an ovarektomierten und nichtovarektomierten Patientinnen den Mineralsalzgehalt am Handskelett als Aluminiumäquivalent. Dabei stellte er nur bei den Frauen unter 45 Jahren einen unterschiedlichen Mineralsalzgehalt zwischen den beiden Gruppen fest. Bei den über 45-jährigen Frauen führte die Ovarektomie nicht mehr zu einer Herabsetzung der Mineralsalzdichte gegenüber den nichtovarektomierten Frauen.

Unsere Ergebnisse befinden sich auch in Einklang mit histologischen Untersuchungen, die von einigen Autoren am Skelett von Hyperthyreosekranken durchgeführt wurden. So stellten v.Recklinghausen, Hunter, Askanazy und Rutishauser und Follis (59, 33, 6, 22) bei einem Großteil ihrer Hyperthyreosefälle histologische Veränderungen wie Osteitis fibrosans, Osteoporose und Osteomalazie fest.
Wir können mit unserer Methode zwar diese Differenzierung nicht nachvollziehen, doch ist dies für den Vergleich mit unseren Ergebnissen auch unerheblich, da alle drei histologischen Erscheinungen mit einer Herabsetzung des Mineralsalzgehaltes einhergehen, die wir mit unserer Messung aber erfassen können.
In jüngster Zeit führten Meunier und Bianchi (49, 12) auch quantitative histomorphometrische Untersuchungen durch: Bei 29 Hyperthyreosepatienten wurde eine Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm entnommen und daraus das Corticalis- bzw. Spongiosa-Volumen pro Volumeneinheit des Biopsiematerials bestimmt.

Es ergab sich bei den meisten Hyperthyreose-Patient(inn)en ein gegenüber dem Vergleichskollektiv - 40 Personen - deutlich herabgesetztes Corticalis-Volumen. Das Spongiosa-Volumen war zwar auch erniedrigt, aber nicht in diesem Ausmaße.

Diese histomorphometrisch gefundene Abnahme der Knochensubstanz führt zu einer Herabsetzung des Mineralsalzgehaltes, wie wir sie auch bei unseren Hyperthyreosefällen in großem Umfange feststellen konnten.

Außerdem läßt sich die in dieser Arbeit festgestellte Herabsetzung des Mineralsalzgehaltes auch mit den bisherigen Theorien über die Pathogenese der hyperthyreosebedingten Osteopathie vereinbaren, die alle eine negative Calciumbilanz und somit eine Mineralsalzverminderung beinhalten. Schon Aub und Cook (7, 19) stellten einen erhöhten Calciumumsatz bei Hyperthyreose fest, der nach Sack (65) zu einem erhöhten Pool des schnellaustauschbaren Calciums führt. Der erhöhte Calciumumsatz aber bringt auch eine erhöhte Calciumausscheidung (Albright, Soto (4, 70)) bei herabgesetzter intestinaler Calciumresorption (Shaver,Spencer (69, 71)) mit sich.
In gleicher Weise ist nach Laitinnen und Kivirikko (42, 37) der Kollagenumsatz gesteigert.
Der gesamte Knochenumbau scheint also bei Hyperthyreose angekurbelt zu sein, wie Dambacher (20) auch histologisch durch gesteigerte Osteoblasten - und Osteoklastenzahl zeigte. Als Ursache für diese Steigerung des Calcium- und Kollagen-Metabolismus sehen manche Untersucher - beispielsweise Foilis - eine allgemeine Stoffwechselsteigerung bei Hyperthyreose. Andere Autoren sind der Ansicht, daß die Zellen durch das Schilddrüsenhormon für das Parathormon empfindlicher werden. (Harrison (29)). Hansmann und Wilson (28) nehmen sogar eine Überfunktion der Nebenschilddrüse aufgrund einer Irritation bei Hyperthyreose als Ursache für die Knochenveränderungen an. Dies wurde aber durch Adams und Jowsey (1,2) in einem Tierexperiment widerlegt:
Zwei Gruppen von Hunden - parathyroidektomiert und nicht-parathyroidektomiert - wurden mit Schilddrüsenhormon in eine

hyperthyreote Stoffwechsellage gebracht. Beide Gruppen entwickelten eine Mineralsalzminderung - mikroradiographisch bestimmt - und eine Hypercalciämie. Daraus schlossen Adams und Jowsey, daß die Nebenschilddrüse nicht die Ursache der hyperthyreosebedingten Osteopathie sein kann.

Diese kurze Betrachtung der Pathogenesetheorien ist auch für die Erörterung der nachfolgenden Abschnitte hilfreich.

Nachdem die Mineralsalzminderung bei Hyperthyreose im ersten Teil der Untersuchung nachgewiesen war, erschien es auch sinnvoll, zu überprüfen, ob die Höhe dieser Veränderung mit bestimmten Parametern der Hyperthyreose in Zusammenhang steht.

Am sinnvollsten wäre es sicher gewesen, zu diesem Zwecke die jeweilige hyperthyreosebedingte BMC-Abnahme mit dem interessierenden Parameter zu korrelieren. Dazu wäre es aber notwendig gewesen, den BMC-Wert vor Auftreten und den BMC-Wert nach Auftreten der Hyperthyreose zu kennen, um daraus durch Differenzbildung die BMC-Abnahme berechnen zu können.
Leider standen uns nur die nach Auftreten der Hyperthyreose gemessenen BMC-Werte zur Verfügung. Diese waren aber in ihrer Höhe nicht nur durch bestimmte Einflußgrößen - beispielsweise Länge der Hyperthyreosedauer - , sondern auch durch die individuellen BMC-Ausgangswerte vor Ausbruch der Hyperthyreose beeinflußt. Bei kleiner Anzahl von untersuchten Hyperthyreosepatient(inn)en hätte so die Gefahr bestanden, daß zufälligerweise vorwiegend BMC-Werte erfaßt worden wären, deren zugehörige BMC-Ausgangswerte schon innerhalb der natürlichen Streuung extrem waren. Dadurch wären die Ergebnisse womöglich verfälscht worden. So aber war durch den großen Umfang der gemessenen Hyperthyreosegruppe statistisch gesehen ein Ausgleich extremer Werte gewährleistet.
Zusätzlich wurde auch die prozentuale Abweichung der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten berechnet, um den Einfluß der natürlichen Streuung der BMC-Ausgangswerte auf die BMC-Werte nach Auftreten der Hyperthyreose zu kompensieren.

Demselben Ziele diente die Unterteilung der Hyperthyreosekranken nach dem Ausprägungsgrad einer bestimmten Einflußgröße. Die BMC-Mittelwerte der dadurch gewonnenen Gruppen und die dazugehörigen Standardabweichungen erlaubten eine Beurteilung der Streuung der BMC-Einzelwerte von Hyperthyreosepatient(inn)en, auf die eine bestimmte Einflußgröße in ähnlichem Ausmaß eingewirkt hatte.

Als erste Einflußgröße untersuchten wir die Hyperthyreosedauer. Wir fanden, daß der Mineralsalzgehalt mit zunehmender Hyperthyreosedauer - anamnestisch wie diagnostisch abgesichert - sinkt, allerdings nur am Calcaneus.
Montz und Schneider (50, 67) behaupten demgegenüber, ohne allerdings konkrete Untersuchungen zu benennen, daß keine Abhängigkeit der BMC-Werte von der Hyperthyreosedauer bestehe.
Auch Laake (41), der seine Beobachtungen auf die qualitative Beurteilung von Röntgenbildern stützt, lehnt eine Abhängigkeit des Mineralsalzgehalts von der Hyperthyreosedauer ab. Es erscheint jedoch fraglich, ob ohne quantitative Messung eine solche Aussage überhaupt getroffen werden kann.
Ähnliche Ergebnisse wie wir erzielte Koutras mit seiner quantitativen Volumenmessung an der Corticalis. Er fand eine Abnahme des Corticalis-Volumens mit zunehmener Hyperthyreosedauer, indem er den Ausdruck $\frac{x - \bar{x}}{s}$ berechnete und mit der Hyperthyreosedauer in Jahren korrelierte. Darin bedeuten x den Exton-Smith-Einzelwert, $\bar{x}$ den Exton-Smith-Index-Mittelwert der gesunden Normalbevölkerung und s deren Standardabweichung. Der dabei erzielte Korrelations-Koeffizient war mit r = - 0,43 bei 94 Patienten hoch signifikant.
Auch Meunier (49) fand histomorphometrisch eine Abnahme des Spongiosa-Volumens mit der Hyperthyreosedauer. Dies stimmt besonders gut mit unseren Ergebnissen überein, weil auch der Calcaneus, für dessen Mineralsalzgehalt wir eine Abhängigkeit von der Hyperthyreosedauer feststellten, ein spongiosareicher Knochen ist.

Wenn man sich noch einmal die Ausführungen über die Pathogenese der hyperthyreosebedingten Osteopathie vergegenwärtigt, so erscheint es ganz plausibel, daß der Mineralsalzgehalt mit der Dauer der Hyperthyreose abnimmt, da die negative Calciumbilanz länger bestehen bleibt. Es scheint auch, daß die Spongiosa empfindlicher auf die dadurch bedingten Umbauvorgänge anspricht.

In einem weiteren Abschnitt wurde die Abhängigkeit des Mineralsalzgehaltes vom Index des freien Schilddrüsenhormons überprüft. Dies erschien sinnvoll, weil ein Zusammenhang zwischen den beiden Größen aufgrund der Pathogenese-Theorien nahe lag.
Außerdem befaßte sich bisher noch kein Untersucher mit dieser Frage. Die Berechnungen ergaben, daß die Mineralsalzdichte des Calcaneus mit steigendem Index des freien Schilddrüsenhormons fällt. Wenn man, wie oben beschrieben, eine direkte oder indirekte Einwirkung des Schilddrüsenhormons auf den Knochenstoffwechsel annimmt, so erscheint dies verständlich.

Es wurde auch untersucht, ob zwischen dem Ausprägungsgrad klinischer Hyperthyreosezeichen und dem Mineralsalzgehalt ein Zusammenhang besteht.
Wir stellten dabei fest, daß zwischen Patienten mit leichten bis mittleren und Patienten mit ausgeprägten klinischen Hyperthyreosezeichen ein deutlicher Unterschied in der Höhe des Mineralsalzgehaltes besteht. Zweymüller und Jesserer (77) bestreiten einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hyperthyreose und einer Mineralsalzminderung am Skelett. Wie sie zu diesem Ergebnis kamen, geht aus ihren Ausführungen leider nicht hervor.
Auch Meema (46) vertritt die Ansicht, daß der Mineralsalzgehalt nicht von der Schwere der Hyperthyreose abhängt.

Meunier (49) ging diese Frage ebenfalls an und verglich histomorphometrisch das Knochenvolumen von 13 schweren Hyperthyreosefällen mitdenenvon 15 mäßig ausgeprägten Hyperthyreosefällen. Dabei stellte er fest, daß die schweren Hyperthyreosefälle mit ihrem Knochenvolumen weniger stark von der Normalbevölerung abweichen, als die mäßig ausgeprägten. Daraus schloß er, daß kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Knochenvolumenveränderungen und dem Schweregrad der Hyperthyreose besteht. Auch Schneider (67) bestreitet eine Abhängigkeit des Mineralsalzgehaltes vom Schweregrad der Hyperthyreose.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, daß Montz (50) für die Steigerung des inneren Calciumumsatzes bei seinen Hyperthyreosepatientinnen eine"eindeutige Beziehung zum klinischen Schweregrad der Hyperthyreose und zur Erhöhung der Hormonkonzentrationen im Blut"fand. Dies läßt sich mit den obengenannten Pathogenesetheorien und unseren Ergebnissen vereinbaren.

Verständlicherweise befaßten wir uns auch mit der Frage, ob eine Vorbehandlung der Hyperthyreose die Mineralsalzminderungen herabsetzt. Wir untersuchten hierbei nur Patienten, die noch nicht euthyreot waren. Daraus ist es vielleicht erklärlich, daß wir keinen Unterschied im Mineralsalzgehalt zwischen vorbehandelten und unbehandelten Hyperthyreosekranken fanden. Auch eine Unterteilung der Vorbehandelten in radiojodtherapierte und thyreostatisch behandelte erbrachte dasselbe Ergebnis.
Aber auch Zweymüller und Jesserer (77), die ehemals hyperthyreote Patient(inn)en nach geglückter Behandlung untersuchten, fanden keine Besserung des Mineralsalzgehaltes.
Montz , Ikkos und Meunier stellten bei ähnlichen Untersuchungen keine Wiederzunahme des Mineralsalzgehaltes fest. Die Behandlung war lediglich in der Lage, weitere Mineralsalzverminderungen zu verhindern und den Zustand zu stabilisieren.

Abweichend von allen anderen Untersuchern ermittelte Fraser (24) bei den Patienten unter 50 Jahren eine Besserung des Mineralsalzgehaltes nach Wiederherstellung der Euthyreose.

Da wiederholt erhöhte Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase bei Hyperthyreosekranken aufgefallen waren, und es sich dabei um ein Hormon handelt, das bei Knochenumbauprozessen verstärkt auftritt, beobachteten wir es bei den von uns Untersuchten.
Wir fanden bei 60 % der weiblichen und bei 58 % der männlichen Hyperthyreosepatienten die Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase zum Zeitpunkt der BMC-Messung erhöht, während dies bei keiner der euthyreoten Adenompatientinnen der Fall war. Wir befinden uns daher mit einer großen Anzahl von Untersuchern in Übereinstimmung. So fanden Adams (2) und Ryckewaert (63) bei 50 % ihrer Hyperthyreosepatienten eine erhöhte Alkalische Phosphatase.

Meema (46) stellte bei 80 % seiner Hyperthyreosefälle ebenfalls erhöhte Alkalische Phosphatasewerte fest. Meunier und Bianchi (49, 12) erwähnen in ihren Arbeiten ebenfalls das gesteigerte Auftreten erhöhter Serumspiegel dieses Hormons, ohne allerdings genaue Zahlen zu nennen.

Demgegenüber fanden Laake (41) und Montz (50) nur in 6 bzw. 27 % ihrer Fälle erhöhte Alkalische Phosphatase-Werte.

Außerdem stellten wir eine direkte Abhängigkeit der BMC-Werte von der Höhe der Alkalischen Phosphatase fest. Diese Aussage ist zwar problematisch, da die Alkalische Phosphatase nicht über längere Zeit kontrolliert wurde, doch fand auch Meema (46) bei 80 % der Hyperthyreose-Patienten mit erhöhter Alkalischer Phosphatase zusätzlich streifige Aufhellungen in der Corticalis. Um so bemerkenswerter ist, daß auch wir

bei unseren Hyperthyreose-Patient(inn)en mit erhöhter Alkalischer Phosphatase in 79 % am Calcaneus und in 65 % an der Ulna BMC-Werte unterhalb der alters- und geschlechtsentsprechenden 2 s Normalgrenze feststellten. Meunier (49) und Bianchi (12) bestreiten allerdings einen Zusammenhang zwischen den von ihnen gemessenen Knochenveränderungen und erhöhten Serumspiegeln der Alkalischen Phosphatase. Dazu ist allerdings zu bemerken, daß beide Knochenvolumen und nicht Mineralsalzgehalt bestimmen.

Es wäre sicherlich interessant, diesen Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Mineralsalzgehalt weiter zu verfolgen. Außerdem würde sich eine Nachuntersuchung der in dieser Arbeit gemessenen Patienten anbieten. Dadurch könnte man bei den Patienten, die mittlerweile euthyreot sind, nochmals die Auswirkungen des Behandlungserfolgs auf die Höhe des Mineralsalzgehaltes beurteilen. Bei den Patienten mit erfolgloser Therapie wäre es möglich, durch eine erneute BMC-Messung zwischenzeitliche Veränderungen im Mineralsalzgehalt festzustellen und zu bestimmten Einflußgrößen in Beziehung zu setzen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Knochenmineralsalzgehalt (BMC) von Ulna und Calcaneus bei 69 Hyperthyreose-Patientinnen, 14 Hyperthyreose-Patienten und 13 euthyreoten Adenom-Patientinnen mit Hilfe der J^{125} Gamma-Strahlen-Absorptionsmessung bestimmt. In einem Vergleich mit Gesunden konnte nachgewiesen werden, daß Hyperthyreose-Patientinnen und Patienten in der Höhe ihrer mittleren Ulna- und Calcaneus-BMC-Werte statistisch signifikant unter den alters- und geschlechtsentsprechenden Normalwerten liegen, während sich die euthyreoten Adenom-Patientinnen mit ihren entsprechenden Werten im BMC-Normalbereich befinden.
Außerdem konnte gezeigt werden, daß das Klimakterium - gemessen an der Hyperthyreose - keinen wesentlichen Einfluß auf die BMC-Werte von Ulna und Calcaneus besitzt.
Ein weiteres Kapitel befaßte sich mit der Abhängigkeit der BMC-Werte von der Hyperthyreosedauer. Die in diesem Rahmen durchgeführten Berechnungen ergaben, daß die BMC-Calcaneus-Werte mit zunehmendem Logarithmus der anamnestisch erfaßten Hyperthyreosedauer abnehmen, während die prozentualen Abweichungen der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten entsprechend ansteigen.
In gleicher Weise nehmen die BMC-Calcaneus-Werte auch mit dem Logarithmus der diagnostisch gesicherten Hyperthyreosedauer ab. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 bzw. 5 % legen diese Ergebnisse den Schluß nahe, daß mit Zunahme der anamnestisch erfaßten Hyperthyreosedauer ebenso wie mit Zunahme der diagnostisch gesicherten die Höhe der BMC-Calcaneus-Werte exponentiell abfällt, während umgekehrt die prozentuale Abweichung der BMC-Calcaneus-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten exponentiell ansteigt.
Für die Ulna-Werte konnte dieser Zusammenhang - trotz ähnlicher Tendenz - nicht statistisch signifikant festgestellt werden.

Außerdem wurde der Frage nachgegangen, ob die BMC-Werte in ihrer Höhe von der des f T_4-Index abhängen.
Es stellte sich heraus, daß die BMC-Calcaneus-Werte mit ansteigendem Logarithmus des f T_4 - Index abfallen, während ihre prozentualen Abweichungen von den BMC-Calcaneus-Werten entsprechend zunehmen. Dies erlaubt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 2,5 % die Annahme, daß die BMC-Calcaneus-Werte exponentiell mit zunehmendem f T_4-Index abnehmen, während umgekehrt ihre prozentualen Abweichungen von den BMC-Calcaneus-Normwerten exponentiell ansteigen.
Diese Aussage kann auch hier für die Ulna-Werte nicht getroffen werden.

In einem weiteren Abschnitt wurde untersucht, ob sich Patienten, mit verschieden starkem Ausprägungsgrad der klinischen Hyperthyreosezeichen auch im mittleren BMC statistisch signifikant unterscheiden. Die zu diesem Zwecke durchgeführten Berechnungen ergaben, daß Patienten mit geringen bis mittleren klinischen Hyperthyreosezeichen durchschnittlich signifikant höhere BMC-Calcaneus-Werte besitzen, als Patienten mit stark ausgeprägten Hyperthyreosezeichen.
Die Ulna-Werte beider Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Des weiteren fand ein Vergleich der mittleren BMC-Werte von vorbehandelten und unbehandelten Hyperthyreosekranken statt. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden. Demnach scheint eine Vorbehandlung die Entwicklung einer hyperthyreosebedingten Knochenmineralsalzminderung nicht verhindern zu können.
Vollständigkeitshalber wurden aber noch zusätzlich die Gruppe der thyreostatisch Vorbehandelten und die Gruppe der mit Radiojod Vorbehandelten hinsichtlich ihrer BMC-Werte in t-Tests gegenüber gestellt. Es konnte aber auch hier keine signifikante Differenz in der Höhe der BMC-Werte ermittelt werden.

Mit der Höhe der Alkalischen Phosphatase im Serum befaßte sich eine weitere Untersuchung. Es konnte gezeigt werden, daß diese bei Hyperthyreose-Patientinnen gegenüber Adenom-Patientinnen erhöht ist. Des weiteren erwies sich, daß ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Höhe der Alkalischen Phosphatase im Serum und der Höhe der BMC-Ulna- und -Calcaneus-Werte besteht.
Eine Beziehung zwischen Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase und dem Index des freien Schilddrüsenhormones (f T_4 - Index) konnte weder linear noch exponentiell gefunden werden.

Abschließend wurden auch die BMC-Einzelwerte von Ulna und Calcaneus bei 96 Untersuchten miteinander korreliert. Dasselbe wurde mit den prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten bei 69 Hyperthyreose-Patientinnen durchgeführt.
Die sich ergebenden Korrelationskoeffizienten waren beidesmal hoch signifikant, so daß man mit großer Sicherheit sagen kann, daß BMC-Ulna und Calcaneus in gleicher Weise zu- bzw. abnehmen. Für die prozentualen Abweichungen der BMC-Einzelwerte von den BMC-Normalwerten trifft dasselbe zu.

7. Literaturverzeichnis

1. ADAMS, P.H. and JOWSEY, J.:
Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism. An experimental study.
Endocrinology, 1967 , 81: 735 - 740.

2. ADAMS, P.H., JOWSEY, J., KELLY, P.J., RIGGS, B.L., KINNEY, V.R. and JONES, J.D.:
Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man.
Quart. J. med. 1967, 36: 141, 1 - 15.

3. AITKEN, J.M., HART, D.M., ANDERSON, J.B., LINDSAY, R., SMITH, D.A. and SPEIRS, C.F.:
Osteoporosis after Oophorectomy for Non-malignant Disease in Premenopausal Woman.
British medical journal 1973, 2: 325 - 328.

4. ALBRIGHT, F., BAUER, W. and AUB, J.C.:
Studies on calcium and phosphorus metabolism. VIII. Influence of th thyroid gland and the parathyroid hormone upon the total acid-base metabolism.
J.Clin.Inv., 1931, 10: 187.

5. ALBRIGHT,F., SMITH, P.H.,and RICHARDSON, A.M.:
Journal of the American Medical Association, 1941, 116: 2465.

6. ASKANAZY, M. and RUTISHAUSER, E.:
Die Knochen der Basedow-Kranken.
Virch. Arch., 1933, 291: 653.

7. AUB, J.C., BAUER, W., HEATH, C. and ROPES, J.:
Studies on calcium and phosphorus metabolism. III. The effects of thyroid hormone and thyroid disease.
J.Clin.Inv. 1929, 7: 97.

8. BARTELS, E.C. and HAGGART, G.E.:
Osteoporosis in hyperthyroidism.
New England J.Med.,1938, 219: 373.

9. BEAUMONT, G.E., DODDS, E.C. and ROBERTSON, J.D.
Calcium and phosphorus metabolism in thyrotoxicosis.
Journal of Endocrinology 1940, 2: 237.

10. BÉNICHOU, C.ET. MÉRY, C.:
Hormones thyroidiennes iodées et métabolisme phosphocalcique.
Sem.Hôp.Paris 1971, 47, n° 25, 1625 - 1629.

11. BESSLER, W.: Szintigraphische Untersuchungen bei Skelettsystemerkrankungen.
Radiologe, März 1973, 13: 117 - 124.

12. BIANCHI, G.S., MEÜNIER, P., COURPRON, P.:
Le retentissement osseux des hyperthyroidies.
Revue du Rhumatisme 1972, 39 (1): 19 - 32.

13. BÖRNER, W., GREHN, S., MOLL, E., RAUH, E.:
Messung der Absorption des Fingerknochens mit einem J^{125}-Profilscanner. Quantitative Methode zur Erkennung der Osteoporose.
Fortschr. Röntgenstr. 1969, 110: 378.

14. BREUEL, H.P., HESCH, R.D., HENNING und EMRICH, D.:
Osteoporose-Diagnostik durch Messung der J^{125}-Absorption am Finger.
Radiologe, Juni 1975, 15: 251 - 255.

15. BRUNNER, W.: Osteoporose und Kalkstoffwechsel bei Hyperthyreosen.
Deut. Zeit. f.Chir. 1940, 254: 133.

16. CAMERON, J.R.. SORENSON, J.A.:
Measurement of bone mineral in vivo
an improved method.
Sciense 1963, 142: 230.

17. CAMERON, J.R., SORENSON, J.A.:
A reliable measurement of bone mineral
content in vivo.
J. Nucl. Med. 1967, 8: 268.

18. CAMERON, J.R., MAZESS, R.B., SORENSON, J.A.:
Precision and assuracy of bone mineral
determination by direct photon absorptio-
metry.
Invest. Radiol. 1968, 3: 141.

19. COOK, P.B., NASSIM, J.R., COLLINS, J.:
The effects of thyrotoxicosis upon the
metabolism of calcium, phosphorus and
nitrogen.
Quart. J. Med 1959, 112: 505 - 529.

20. DAMBACHER, M., VITTALI, H.P., SCRIBA, P., BOTTERMANN, P.
und SCHWARZ, K.:
Histologisch-morphometrische, blutchemische
und röntgenologische Skelettveränderungen
bei Hyperthyreosen.
12. Symposium Dtsch.Ges.Endokrinologie.
Springer, Berlin 1967.

21. EXTON-SMITH, A.N., MILLARD, P.H., PAYNE, P.R.
and WHEELER, E.F.:
Method for measuring quantity of bone,
Lancet 1969, 2: 1153 - 1154.

22. FOLLIS, R.H. JUN.:
Skeletal changes associated with
hyperthyroidism.
Bulletin of Johns Hospital 1953,
92: 405 - 411.

23. FRASER, S.A., SMITH, D.A. and WILSON, G.M.:
Effet des troubles thyroidiens sur le métabolisme et la densité osseuse. Actualités Endocrinologiques 11° série
Paris, Expansion Scientifique Francaise 1970 , ppa. 219 - 227.

24. FRASER, S.A., ANDERSON, J.B., SMITH D.A., WILSON, G.M.:
Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis.
Lancet, Mai 1971, 1: 981 - 983.

25. GEBHARD, M., ZWICKER, H.:
Zur röntgenologischen Mineraläquivalentbestimmung des Knochens, I. Mitteilung:
Die korrekte Anwendung der "röntgenologischen Substanzanalyse mittels differenter Strahlenqualität".
Fortschr. Röntgenstr.1970, 112: 798.

26. GOLDEN, R. and ABBOTT, H.:
The relation of the thyroid, the adrenals, and the islands of Langerhans to malacic diseases ob bone.
Am. J. Roent. 1933, 30: 641.

27. GREHN, S., SEYBOLD, CHR., REINERS, W., MOLL, E.:
Veränderungen der Skelettmineralisation durch Schilddrüsenerkrankungen.
Medizinische Klinik 1973, 68 Nr.10: 306-309.

28. HANSMANN, F.S. and WILSON, F.H.:
Calcium and phosphorus metabolism in diseases of the thyreo-parathyroid apparatus
Med.J. Austr. 1934, 1: 37.

29. HARRISON, M.T., HARDEN, R., ALEXANDER, W.D.:
J.clin-Andocr.1964, 24: 214.

30. HEUCK, F.: Radiologische Aspekte der Osteoporose
Dtsch.med.Wschr. 1967, 92: 2272.

31. HEUCK, F., SCHMIDT, E.:
Die quantitative Bestimmung des Mineral-
gehaltes der Knochen aus dem Röntgenbild.
Röfo 1960, 93,5: 523.

32. HEUCK, F., SCHMIDT, E.:
Die praktische Anwendung einer Methode
zur quantitativen Bestimmung des Kalk-
salzgehaltes gesunder und krnaker Knochen.
Röfo 1960, 93,6: 761.

33. HUNTER, D.: The significance to climical medicine of
studies in calcium and phosphorus metabolism.
Lancet 1930, 1: 947.

34. IKKOS, O.G., KATSICHTIS, P., NTALLES, K.,VELENTZAS, C.:
Osteoporosis in thyrotoxicosis.
Lancet, Nov. 1971, 2: 1159.

35. JOWSEY, J., DETENBECK, L.C.:
Importance of thyroid hormones in bone
metabolism and calcium homeostasis.
Endocrionology, Jul 1969, 85: 87 - 96.

36. KEANE, B.E., SPIEGLER, G., DAVIS, R.:
Quantitative Evaluation of Bone Mineral
Content by a Radiographic Method.
Brit. J. Radiolog. 1959, 32: 162.

37. KIVIRIKKO, K.I., LAITINEN, O.and LAMBERG, B.A.:
Value of urine and serum hydroxyproline in
the diagnosis of thyroid disease.
J. Clin.Endocr. 1965, 25: 1347 - 1352.

38. KOUTRAS, D.A., PANDOS, P.G., KOUKOULOMMATI, A.S. and CONSTANTES, J.:
Radiological signs of bone loss in hyperthyroidism.
Britisch Journal of Radiology, September 1973, 46: 695 - 698.

39. KRANE, S.M., BROWNEL, G.L., STANBURY, G.B. and CORRIGAN, H.:
The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man.
J. Clin. Inv. 1956, 35: 874 - 887.

40. KUMMER, R.H.:
Recherches sur le metabolisme mineral dans la maladie de Basedow.
Rev.Med.de la Suisse Rom 1917, 37 : 439.

41. LAAKE, H.: Osteoporosis in Association with Thyreotoxicosis
Acta Med.Scand. 1955, VO.CLI, fasc. III.

42.LAITINEN, O.:Relation to osteoporosis of age- and hormone-induced changes in the metabolissm of collagen and bone.
Israel J. of Medical Sciense, Juli 1976, 12: 620 - 637.

43. LOGAN, M.A., CHRISTENSEN, W.R. and KIRKLIN, J.W.:
Thyroid and parathyroid hormone effects on calcium and phosphorus metabolism.
Am. J. Physiol. 1942, 135 : 419.

44. MANSBACKER, K.:
Osteoporosis in hyperthyroidism.
Internat.Clin. 1941, New.Ser. 4, 3: 221.

45. MARTOS, J.: Knochenveränderungen bei experimentellem Hyperthyreodismus und bei Basedow-Krankheit.
Beitr.z.path.Anat.u.d.allg.Path.1938, 100:293.

46. MEEMA, H.E. and DOUGLAS, L., SCHATZ, M.D.:
Simple radiologic demonstration of cortical bone loss in thyrotoxicosis.
Radiology, Oct. 1970, 97: 9 - 15.

47. MEEMA, S., MEEMA , H.E.:
Menopaisal bone loss and estrogen replacement.
ISR.J Med.Sci Juli 1976, 12: 601 - 606.

48. MEEMA, S., BUNKER, M.L., MEEMA, H.E.:
Preventive effect of estrogen on postmenopausal bone loss.
Arch Intern Med. Nov.1975, 135: 1436-1440.

49. MEUNIER, P.J.:
Bony manifestations of thyrotoxicosis .
Orth. Clin. of North.America Nov.1972,
Vol.3, No.3.

50. MONTZ, R., HERMANN, R., SCHNEIDER, C., WIEBE, V.,
REICHSTEIN, K.H., SCHMITZ, H.M.:
Calciumstoffwechsel bei Hyperthyreose.
Radiologe April 1974, 14: 166-172.

51. NETTER, H.: Theoretische Biochemie.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959.

52. NIELSEN, H.: The bone system in hyperthyroidism.
Acta Medica Scandinavica 1952, 142 Suppl.
266 - 783.

53. NIXEL, E.: Bestimmung des Mineralsalzgehaltes bei
Gesunden an Ulna und Mittelfinger durch
J^{125}-Absorptionsmessung.
Inaugoraldissertation, München 1976.

54. NORDIN, B.E.: Clinical Significance and pathogenesis
of osteoporosis.
Br.Med. 1971, 13: 571 - 576.

55. PARHON, M.: L`influence de la thyroide sur le metabolisme du calcium.
C.R. Soc. Biol. 1912, 1: 620.

56. PUGSLEY, L.I. and ANDERSON, E.:
The effect of desiccated thyroid, irradiated ergosterol and ammonium chloride on the excretion of calcium in rats.
Biochem. J. 1934, 28: 754.

57. RASSOW,J.: Systematic errors in determinations of bone mineral content in vivo.
Bone Mineral Determinations. Procedings of the Symposium on Bone Mineral Determinations held in Stockholm-Studsvik, Sweden Mai 1974, 27 - 29.
AE-Report 489, Vol 2, Aktiebolaget Atomenergie.

58. RASSOW, J., SCHRÜTER, H.D.:
Über ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Mineralsalzgehaltes der Knochen mit radioaktiven Isotopen. II. Mitteilung:
Zwei-Isotopenmethode RÖfo 1969, 111/2: 155.

59. RECKLINGHAUSEN, F.v.:
Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen.
Rudolf-Virchow-Festschrift der Assistenten 1891.

60. REHBACH, R.: Messung des Mineralsalzgehaltes am Calcaneus mit der J^{125}-Absorptionsmethode und dem röntgenologisch-densitometrischen Verfahren nach Heuck - ein Methodenvergleich bei Gesunden und bei Patienten mit Mineralsalzminderung.
Inaugoraldissertation, München 1977.

61. ROBERTSON, J.D.:
Calcium and phosphorus studies in thyrotoxicosis and after subtotal thyroidectomy.
Lancet 1941, 241 : 129.

62. RUBACH : Gleichzeitige Bestimmung des Mineralsalzgehaltes an Ulna und Calcaneus bei Patienten mit Stammosteoporose.
Inauguraldissertation, München 1977.

63. RYCKEWAERT, A., Bordier, P., Miravet, L and ANTONINI A.:
L'ostêose thyroidienne.
Sem. Hop. Paris 1968, 4: 222 - 228.

64, SACHS, L.: Statistische Methoden.
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York 1970.

65. SACK, H.: Isotopenuntersuchungen des Calcium- und Knochenstoffwechsels bei Systemerkrankungen des Skeletts.
Radiologe 1973, 13: 125 - 127.

66. SCHMIDT, U.J., IHLE, R., BRÜSCHKE, G., KNAPPE, G.:
Über hormonelle Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel.
Zeitschrift f.Alternsforschung 1971, 24/2: 133 - 141.

67. SCHNEIDER, C., DELLING, G., HAUG, H.P., HEHRMANN, R., LANGBEIN, H., MONTZ, R.:
Untersuchungen zur Frage der thyreogenen Osteopathie (Radiokalziumkinetik, Histomorphometrie).
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 1973, Suppl. : 365.

68. SCHUSTER, W., REISS, K.H., KRAMER, K.:
Quantitative Mineralsalzbestimmung am kindlichen Skelett. Physikalische Grundlagen und klinische Ergebnisse.
Deutsch. med. Wschr. 1969, 94, Nr.39: 1983.

69. SHAFER, R.B., GREGORY, D.H.:
Gastroenterology 1972, 63: 235.

70. SOTO, R.J., REJTMAN, A., ROZADOS, J.:
Medical uses of ^{47} calcium.
Wien, IAEA 1964, 86.

71, SPENCER, H.:Folia endocr. (Roma) 1966, 19: 515.

72. TOWLES, C.: Calcium metabolism, with special refernce to exophthalmic goitre.
Am. J. Med.Sc. 1910, 140 : 100.

73. ÜBERLAH, K.: Biomathematik - Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog.
Ludwig-Maximilians-Universität München
Sommer 1975.

74. UEHLINGER , E.:
Pathogenese und Struktur der Systemerkrankungen des Skeletts.
Radiologe 1973, 13: 93 - 99.

75. VATTIMO, A., PICCHI, M., PEPI, F.:
La densitometria ossea con J^{125}nella valutatione del grado di mineralizzazione scheletrica nell `ipertiroidismo.
Boll.Soc. It.Biol.Sper. 1976, vol. 52: 645 - 648.

76. WILLIAMS, R.H. and MORGAN, H.J.:
Thyrotoxic osteoporosis.
Internat. Clin. 1940, New. Ser. 3, 2 : 48.

77. ZWEYMÜLLER, K. und JESSERER, H.:
Thyreotoxische Osteopathie
Münchner med. Wochenschrift 1973, 115, Nr.13.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. F r e y für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Herrn Dr. R o h l o f f möchte ich mich für seine Hilfe und Beratung während der praktischen Arbeit und für die Durchsicht des Dissertationsmanuskripts recht herzlich bedanken.

Mein Dank gebührt auch Frl. K r o l l für das Fotographieren der graphischen Darstellungen.

L e b e n s l a u f

Am 25.11.1952 wurde ich als Sohn des Polizeibeamten Ignaz Kotz und seiner Ehefrau Luise, geborene Berner, in Memmingen geboren. 1959 kam meine Schwester Manuela zur Welt. Von 1959 - 1961 besuchte ich in Ottobeuren die Volksschule. Ab Frühjahr 1961 wechselte ich an die Bismarck-Volksschule Memmingen, da mein Vater bei Bildung der Polizei-Großraumstation Memmingen dorthin versetzt worden war. Im Schuljahr 1963/64 trat ich in den humanistischen Zweig des Bernhard-Strigel-Gymnasiums Memmingen ein. Dort legte ich im Frühjahr 1972 das Abitur ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1972/73 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im März 1975 das Physikum (Ärztliche Vorprüfung) nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte absolvierte. Im März 1976 legte ich den ersten Teil der ärztlichen Prüfung und im März 1978 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung ab. Seit April 1978 bekomme ich meine Ausbildung im Praktischen Jahr. Während des ersten Drittels befand ich mich in meinem freien Fach an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München.Zur Zeit bin ich in der Inneren Abteilung der Poliklinik der Universität München tätig.

Im Frühjahr 1979 möchte ich das Staatsexamen für Medizin ablegen.

(Franz Kotz)